Aus dem Pharmakologischen Institut zu Bonn.

Ueber den

therapeutischen Antagonismus

zwischen

MORPHIN und ATROPIN.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

hohen medicinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu BONN,

eingereicht im Januar 1894.

von

ALFRED LEVISON

aus Siegburg.

Siegburg,
Druck von Wilh. Reckinger.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547419_0257

Der Antagonismus zwischen Morphin und Atropin ist ein doppelseitiger, d. h. Morphin kann ein Antidot bei Atropinvergiftung, Atropin ein solches bei Morphinvergiftung sein.

Zur Klarstellung des Begriffes Antagonismus benenne ich ihn, wie neuerdings Samelsohn [1]) wieder vorschlägt, therapeutisch, um anzudeuten, dass durch die Einwirkung des einen der beiden Gifte der schädliche Einfluss des andern auf den menschlichen Organismus, als ein Ganzes betrachtet, aufgehoben oder wenigstens abgeschwächt wird und so dessen Existenzfähigkeit erhalten bleibt.

Es wäre demnach meine Aufgabe, den gegensätzlichen Einfluss der genannten Alkaloide auf die wichtigsten Lebensfunktionen: Atmung, Herz- und Gehirnthätigkeit, zu beleuchten.

Ueber die Richtigkeit meiner ersten Behauptung: „Morphin ist ein Antidot bei Atropinvergiftung" kann, glaube ich, heutigen Tages nicht mehr der geringste Zweifel obwalten. Die klinischen Beobachtungen — ich führe nur die von v. Graefe, [2]) Fr. Schultze, [3])

---

[1]) J. Samelsohn, Noch einmal über Atropin und Morphin. Centralbl. f. klin. Med. 1893 Nro. 11.

[2]) Deutsche Klinik 1861, p. 157. Arch. f. Ophthalmolog. 1863 Bd. II Abteil. 2. p. 70.

[3]) Bei C. Binz, Centralbl. f. klin. Med. 1893 Nro. 20.

Samelsohn [1]) an — beweisen dies aufs schlagendste, sodass jeder Einwand auf Grund von Tierversuchen hinfällig werden muss.

Anders ist es mit dem zweiten Teil meines an die Spitze gestellten Satzes: „Atropin kann ein Antidot bei Morphinvergiftung sein.“ Die hierauf sich beziehenden klinischen Beobachtungen und Tierversuche widersprechen sich so sehr, dass es wohl angebracht ist, diese schon seit Jahrhunderten aufgeworfene Frage aufs neue zu behandeln.

Ich beginne mit den experimentellen und zusammenfassenden Arbeiten, die mir über diesen Punkt bekannt geworden sind; die klinischen Beobachtungen folgen später.

Der erste, der in dem uns interessierenden Sinne der Frage des Antagonismus zwischen Opium und Bella donna näher trat, war Onsum [2]) 1864. Er untersuchte zunächst an Fröschen die Wirkungen des Opiums, Morphiums und Atropins je für sich, und in zweiter Linie die von Mischungen des Morphiums oder Opiums mit Atropin.

Das Verhalten der genannten Mittel bei Fröschen darf, wie der Verfasser selbst zugiebt, keine direkten Schlüsse auf den Menschen ziehen lassen. Selbst Warmblüter, wie Hunde und Kaninchen, die bekanntlich meist als Versuchstiere herangezogen werden, zeigen teilweise

---

[1]) Centralbl. f. klin. Med. 1893, Nro. 11.

[2]) Ueber die Wirkungen des Opium, Morphium und Atropin auf das Nerven- und Muskelsystem (Forhandlinger i det Norske medicinske Selskab 1864, p. 188) Ref. v. d. Busch in Schmidt's Jahrbücher 1865, Bd. 128 und Centralbl. f. d. med. Wissenschaft 1864, Nro. 40, p. 627 citiert nach Heubach, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. VIII, 1878.

einen erheblichen Unterschied in ihrer Reaktion auf die in Frage stehenden Gifte, wenn man damit ihre Einwirkung auf den Menschen vergleicht; um wieviel mehr muss dies beim Kaltblüter, also beim Frosch, der Fall sein. Bei Fröschen wirken aber nach Fröhlich[1]) Morphium und Opium als Krampfgifte, was für den Menschen nicht zutrifft. Deshalb gehe ich auf diese Versuche nicht weiter ein. „Bei Katzen, welche Verfasser mit einer Mischung von Atropin und Morphium vergiftet hatte, zeigte sich die Giftwirkung beider Stoffe, sowohl die für Morphin charakteristische langsame Respiration und der soporöse Zustand mit der für das Atropin eigentümlichen Pupillen-Erweiterung. Der Tod erfolgte immer nach derselben Dosis, in welcher jedes einzelne Gift, für sich genommen, den Tod herbeiführte.

Aus letzterem muss ich schliessen, dass Onsum von beiden Substanzen zu gleicher Zeit tötliche Dosen verabreicht hat. Dass dann ein Antagonismus zwischen Morphin und Atropin nicht zustande kommt, ist nicht auffallend, da ja ein physiologischer oder absoluter Antagonismus zwischen den genannten Substanzen nicht besteht. Aus Onsum's Versuchen geht also nur das Fehlen eines absoluten Antagonismus hervor, gegen das Vorhandensein eines therapeutischen wird nichts bewiesen.

Camus[2]) 1865 zu St. Quentin stellte seine Versuche ebenfalls vom Standpunkte des wirklichen Antagonismus, nach dem tötliche Dosen beider Gifte einander

---

[1]) Ueber den Antagonismus in der Wirkung der Gifte. Inaug. Dissert. Würzburg 1874.

[2]) Gazette hebdomad. de Médicine et de Chirurg. 1865, Nro. 32 p. 498 ff.

aufheben müssten, an Kaninchen und Sperlingen an; die Versuche an letzteren interessieren uns hier nicht, weil sie als durchaus ungeeignet angesehen werden müssen, um einen Schluss auf den Menschen zu gestatten. Seine Resultate an erwachsenen, ziemlich gleich schweren und gleichaltrigen Kaninchen, welchen die betreffenden Substanzen subcutan beigebracht wurden, sind kurz folgende:

1 Gramm Opiumextrakt tötet in 2 Stunden 30 Min.
1 „ Morphin. hydrochlor. „ „ 4 „ 15 „
1 „ Atropin „ „ 19 Min.

---

1 Gramm Morph. hydrochl. + 1 Gramm Atropin tötet in 1 Stunde 20 Min.

1 Gramm Morph. hydrochl. + 1 Gramm Atropin (in 4 Teildosen $\hat{aa}$ 0,25) tötet in 55 Min.

---

1 Gramm Opiumextrakt + 0,25 Gr. Atropin tötet in 20 Minuten.

1 Gramm Opiumextract + 0,35 Gramm Atropin tötet in 1 Stunde.

Der Tod erfolgt also rascher bei Einverleibung beider Gifte, als wenn das vermeintliche Gegengift nicht gegeben wird.

Auch bei den Versuchen mit andern Opiumalkaloiden und Atropin fand Camus keinen Antagonismus. Demgemäss schliesst er also: „Bei Kaninchen (und Sperling) existirt kein Antagonismus zwischen Opium (Morphium) und Atropin, also wohl auch nicht beim Menschen.“

Es ist klar, wie auch Erlenmeyer, [1]) Frommhold [2]) und von Boeck [3]) betonen, dass die unverhältnismässige Atropingabe den Tod der Kaninchen beschleunigt oder gar herbeigeführt hat, da doch das Atropin nach Camus eignen Versuchen ein bedeutend stärkeres Gift ist, als das Morphin. „Es [4]) lässt sich also behaupten, dass die Versuchstiere nicht am Gifte, sondern am Gegengifte gestorben sind."

Wichtiger sind die Versuche von Weir Mitchell, [5]) Keen und Moorehouse, insofern sie dieselben an Menschen vornahmen. Sie untersuchten die Wirkung der genannten Alkaloide auf die einzelnen Organsysteme, sowohl jedes für sich, als auch zusammen angewandt. Die Dosen waren $^1/_3 - ^1/_4$ Gran (0,02 – 0,015 g) für Morphin, $^1/_{15} - ^1/_{30}$ Gran (0,004—0,002 g) für Atropin, in den antagonistischen Studien kam auf $^1/_4$ Gran Morphin $^1/_{30}$ Gran Atropin. Die genannten Autoren fanden keinen Antagonismus für die Cirkulation und Respiration, — letztere wurde überhaupt wenig beeinflusst, bei ersterer nahm die Pulsfrequenz ebenso und noch mehr zu, als wenn Atropin allein injiciert worden wäre, — wohl aber einen solchen und zwar einen doppelseitigen, für Pupille, wie für die Gehirnfunktionen. Hierbei nämlich ist das Atropin imstande den durch Opiate erzeugten Sopor zu beseitigen, wie auch umgekehrt Atropinwirkungen durch Opiate aufgehoben werden.

---

[1]) Berl. klin. Wochenschrift 1866 Nro. 2 p. 15.

[2]) Ueber den Antagonismus zwischen Opium und Belladonna. Inaug. Dissert. Leipzig 1869. p. 5.

[3]) Intoxikationen mit giftigen Pflanzenbestandteilen in Ziemssen, Handb. d. spec. Pathol. und Ther. Leipzig 1876 p. 547.

[4]) Erlenmeyer, l. c. und Frommhold l. c.

[5]) Americ. Journ. of. med. Scienc. 1865 Bd. 50 p. 67 ff.

Bei der Beurteilung dieser Versuche muss berücksichtigt werden, dass bei schweren Vergiftungen zum Teil ganz andere Verhältnisse auftreten, als die Verfasser sie erzeugen durften.

Bois [1]) in Aurillac 1865 fand in seinen Versuchen an einer Katze, welche 0,02 g Atropin und 0,04 g Morphin. hydrochlor., gesondert gegeben ertragen hatte, bei gleichzeitiger Darreichung aber starb, dass ein Antagonismus zwischen Morphin und Atropin nicht bestehe. Er zieht aber hieraus auf menschliche Vergiftungsfälle keinen direkten Schluss, zumal er in dem Verhalten der Pupille gegen Morphin Abweichungen von sonstigen Beobachtungen gesehen hatte. Seine Ansicht ist aber, dass der am Krankenbett hervortretende Antagonismus von Opium und Belladonna nicht auf ihrem Gehalt an Morphin bezw. Atropin, sondern auf anderen in ihnen enthaltenen Alkaloiden beruhe, wofür er einen Beweis gesehen haben will.

v. Bezold's [2]) Schlüsse über seine und seiner Schüler, Bloebaum [3]) und Gscheidlen, [4]) Arbeiten, welche die physiologischen Wirkungen des Atropins bezw. Morphins betreffen, lautet:

„Das Morphium setzt die Thätigkeit des in der Medulla oblongata gelegenen Centralorganes für die Atmung herab bis zur Herbeiführung völliger Apnoe.

---

[1]) Gazette des Hopitaux 1865 Nr. 71 p. 282.

[2]) Sitzungsberichte der physikal.-med. Gesellschaft in Würzburg 1865/66 p. 6. citiert nach Heubach, Arch. f. experim. Path. und Pharmakol. 1878. Bd. VIII.

[3]) v. Bezold u. Bloebaum, Über die Wirkungen d. schwefelsauren Atropins. Untersuchungen aus d. phys. Labor. Würzburg I. Heft 1867.

[4]) Gscheidlen, Über die physiolog Wirkungen des essigsauren Morphiums. Untersuchungen aus d. phys. Lab. Würzburg III. Heft. 1868.

Das Atropin hingegen bewirkt nach einer ganz vorübergehenden Herabsetzung, welche nach der Vagus-Durchschneidung ausbleibt, eine mit der Dosis des Giftes wachsende Erhöhung derselben Thätigkeit.

Das Morphium erhöht im Anfange und vermindert späterhin die Thätigkeiten des muskulomotorischen, regulatorischen und excitierenden Herznervensystems, welche Verminderung bei sehr starken Dosen schliesslich in völlige Lähmung übergeht. Das gleiche geschieht mit den Centralorganen für die Gefässnerven und den Nerven für den sphincter pupillae.

Das Atropin hingegen bewirkt die Herabsetzung und Vernichtung dieser Thätigkeit ohne vorherige Steigerung.

Die Erregbarkeit der motorischen und sensiblen Nervenströme sinkt unter dem Einfluss beider Gifte, bei Morphium im Anfang langsam, später schneller; bei Atropin im Anfang schnell, später sehr langsam. Eine völlige Vernichtung der Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit der Nerven wird durch keines der beiden Gifte direkt bewirkt. Auch die Muskelerregbarkeit vermindert sich unter dem Einflusse der beiden Gifte.

Die Wirkung des einen wird durch die Wirkung des andern Giftes nur im Anfange und bei kleinen Dosen neutralisiert, bei grösseren Gaben summieren sich die schädlichen Wirkungen beider, sodass nur mit Vorsicht und unter Beschränkung das eine als Gegengift für das andere brauchbar sein dürfte.

Die eben angeführten Schlüsse sind nur eine Gegenüberstellung der für jedes einzelne der Alkaloide beim Kaninchen gefundenen Resultate, während antagonistische Studien, d. h. die Prüfung der in Frage stehenden Gifte in ihrer Wirkung auf einander, nicht gemacht wurden.

Erlenmeyer [1]) 1866 zu Bendorf hat bei seinen Untersuchungen, die er an Menschen teils selbst anstellte,

[1]) Berliner klin. Wochenschrift 1866 Nro. 2.

teils anstellen liess, beobachtet, dass durch Atropininjektion ($^1/_{12}$ Gran = 0,005 g) „die [1]) Morphium-Verminderung des Pulses“ (durch $^1/_6$ Gran = 0,01 g) nicht „bloss wieder ausgeglichen, sondern eine noch bedeutendere Steigerung als durch blosses Atropin erzielt werde. Die Steigerung tritt einige Minuten später ein, als in den Fällen, wo kein Morphium vorher injiciert ist. Die Respiration wird in diesen Fällen wenig influiert. Bei gleichzeitiger Injektion beider Mittel erreicht die Zunahme der Pulsfrequenz ihren höchsten Grad und dauert auch am längsten. Die Respiration wird etwas weniger vermehrt.“

Erlenmeyer kommt zu dem Ergebnis,

„dass Atropin und Morphium sich in bezug auf die Pupille und Nervencentra (Narkose) als Antagonisten verhalten, dass sie sich aber in bezug auf [die Sensibilität, auf die Sekretion der Schleimhäute und] das Verhalten der Cirkulationsorgane (Puls) gegenseitig unterstützen, während in bezug auf Respirations- [und Digestions-] organe ein bestimmtes Urteil noch nicht ausgesprochen werden kann.“

Für die Versuche Erlenmeyer's gilt dasselbe, was von Mitchell, Keen und Moorehouse oben gesagt ist.

J. Harley [2]) in London 1868 bemerkte bei Pferden eine Verstärkung der Wirkungen bei gleichzeitiger Darreichung der Alkaloide. Seine Versuche an Hunden lieferten ihm folgende Schlüsse:

1) „Belladonna, [3]) gleichzeitig mit Opium beigebracht, verhindert mehr oder weniger die Uebelkeit und das Erbrechen.

[1]) l. c. p. 14.
[2]) John Harley, The old vegetable Neurotics. London 1869.
[3]) l. c. p. 280.

2) Atropin, ob vorher gegeben, gleichzeitig oder nachträglich, hebt ganz das respiratorische Hindernis auf die freie Wirkung des Herzens auf, welches ein so hervorragender Effekt des Opiums ist. Man kann sich keine vollkommnere Illustration des günstigen Einflusses einer Arznei unter passenden Bedingungen denken, als die, welche die einfache und direkte Thätigkeit des Atropins darstellt, im Aufbessern einer drohenden Synkope, welche nach Opium oft so lange anhält. Zuerst werden die Systolen verdoppelt, aber die gewöhnliche exspiratorische Pause hält an. Während der nächsten 60 oder 90 Sekunden werden die Systolen stärker, jede macht sich deutlich dem Finger fühlbar, und am Ende dieser Zeit hören die inspiratorischen Pausen ganz auf. Die Wirkung ist sogar mehr markiert unter dem combinierten Einfluss von Morphin und Thebain.

3) Während so die spinalen Wirkungen des Opiums auf die organischen Muskeln aufgew gen werden durch die erregende Wirkung des Atropins auf den Sympathikus, findet eine Steigerung und Verlängerung der cerebralen und anaesthetischen Wirkung statt, und die Hypnose wird in Narkose übergeführt."

Zu diesen Beobachtungen fügt Harley am Menschen gewonnene hinzu und gelangt zum Gesamtresultat:

1) „Der [1]) wesentliche Effekt des Morphiums in medicinalen Dosen (die Hypnose) wird gesteigert und verlängert durch die Wirkung des Atropins, mag letzteres vorher oder nachher gegeben sein.

2) Das Atropin verhindert, mag es gleichzeitig oder vorher gegeben sein, die Uebelkeit, das Erbrechen, die Synkope und Schlaflosigkeit, welche häufig aus der Wirkung des Opiums resultieren.

3) In unzureichenden Dosen (für die meisten Individuen 0,00125 Atrop. sulf. auf 0,015 Morph. acet.) neutralisiert das Atropin den contractilen Effekt des Opiums auf die Pupille. In grösseren Dosen tritt die Erweiterung ein, als ob kein Morphium gegeben wäre.

---

[1]) l. c. p. 290.

4) Alle andern Wirkungen des Atropins werden verstärkt und verlängert durch die des Morphiums, sei dies vorher oder zu irgend einer Zeit während der Wirkung beigebracht worden. Wenn indessen die Dosis des Atropins klein ist, und das Morphium beträchtlich den Vagus afficiert, ist die Frequenz des Pulses nicht grösser, als wenn Atropin allein verabreicht wird."

Es ist somit ungerechtfertigt, wenn J. Harley als ein vollständiger Gegner des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin bezeichnet wird, wie dies vielfach von späteren Autoren[1]) geschehen ist, zum Teil vermutlich auf Grund ungenauer Referate, die ihre Quelle waren.

Frommhold[2]) 1869 referirt über die meisten der den Antagonismus zwischen Morphin und Atropin behandelnden Autoren, wobei er den Versuchen von Mitchell, Keen, Moorehouse und Erlenmeyer besondere Aufmerksamkeit widmet.[3]) Er überlässt die Entscheidung der Frage weiteren Beobachtungen, deren er selbst eine Reihe für den Antagonismus sprechender anführt.

Koning[4]) 1870 in Arnheim hat, soweit ich aus dem Referat von Winter ersehen konnte, die hier behandelte Seite des Antagonismus nicht geprüft. (Das Original war mir nicht zugänglich.) Übrigens fand ich auch sonst nirgends etwas hierüber vermerkt.

---

[1]) z. B. Frommhold, Fröhlich, v. Boeck.

[2]) Frommhold. Über den Antagonismus zwischen Opium und Belladonna. Inaug. Dissert. Leipzig 1869.

[3]) Seine Mitteilung über J. Harley stimmt wörtlich mit dem Referate in Schmidt's Jahrbücher Bd. 139, 1868 überein.

[4]) Referat von Winter in Schmidt's Jahrbücher Bd. 149, p. 18. (Koning, Over de antagonistische Werking van het Morphium en de Atropine. Arnheim 1870.)

Reese[1] 1871 richtete bei seinen drei den Antagonismus zwischen Morphin und Atropin betreffenden Versuchen an Hunden sein Hauptaugenmerk darauf, ob der lähmende Einfluss des Atropins bei gleichzeitiger Morphinvergiftung vorhanden war oder nicht. Krämpfe wurden in keinem Versuche beobachtet; im ersten schien der lähmende Einfluss des Atropins gänzlich zu fehlen. Das Schlussergebnis in Reese's eignen Worten lautet:

„Keines meiner Experimente hat befriedigend den positiven Antagonismus der zwei Gifte gezeigt. Wenn ich mir aus dem letzten Experiment einen Schluss bilde, schien eher das Gegenteil gefunden zu werden, nämlich dass Morphium eher, wenigstens einen Teil der Atropinwirkung, und zwar seinen lähmenden Einfluss, verstärkt."

Fröhlich[2] 1874 in Würzburg prüfte den Antagonismus zwischen Morphin und Atropin an Fröschen und Kaninchen in der Weise, dass er zunächst die kleinste tötliche Dosis beider Gifte bestimmte, dann die beiden Mittel in ihrer Wirkung auf einander beobachtete. Die Froschversuche übergehe ich aus dem bei Onsum erwähnten Grunde. Über die andern Versuche referiert der Verfasser:

„Bei[3] den Versuchen mit Kaninchen bekam ich dasselbe Resultat wie bei den Versuchen an Fröschen hinsichtlich des Antagonismus von Morphium und Atropin. Wie dort, so konnte auch hier das Atropin in keiner Weise die tötliche Wirkung einer vorausgegebenen Morphindosis aufheben." Ja," ich habe auch hier gefunden, dass 0,1 Morphin, also noch keine letale Dosis mit einer ebenfalls nicht letalen Dosis Atropin 0,2 bereits nach ½ Stunde

[1]) Amer. Journal of the medic. Scienc. 1871. Philadelphia, p. 373.

[2]) Über den Antagonismus in der Wirkung der Gifte. Inaug. Dissert. Würzburg 1874.

[3]) l. c. p. 48.

den exitus letalis bedingten, während jedes dieser Gifte, in derselben Dosis allein gegeben, bei weitem noch nicht den Tod bringt."

In welcher Weise die Versuche verliefen, namentlich, ob Krämpfe auftraten, ist nicht angeführt, sodass Fröhlich's Resultat nicht entscheidend ist.

Bennet[1]) 1874 stellte bei seinen ausserordentlich umfangreichen Untersuchungen über den Antagonismus verschiedener Gifte auch in unserer Frage Versuche an, und zwar an Kaninchen und Hunden. Hierbei brachte er die Gifte zuerst gesondert bei, um ihre Wirkung kennen zu lernen, sodann gleichzeitig, vor- und hintereinander, um das Bestehen eines Antagonismus zu prüfen. Die Ergebnisse der Versuche, welche darthun sollten, ob das Atropinsulfat die Wirkungen des Morphinmeconat's beeinflussen könnte, sind folgende: Von 21 Kaninchen, welche tötliche Dosen (10 Gran = 0,6 g) meconsaures Morphin erhalten hatten, blieben durch nachfolgende Injektion von $1^1/_2 - 1^3/_4$ Gran (= 0,09—0,105 g) Atropin 6 am Leben. In sämtlichen Fällen verzögerte die folgende Injektion den tötlichen Ausgang oder war lebensrettend.

In weiteren 11 Kaninchenversuchen wurde kurz vor der Darreichung der tötlichen Morphingabe (10 Gran — 0,6 g) $1^3/_4$ bezw. 2 Gran (0,105 g bezw. 0,12 g) Atropinsulfat injiciert. Dabei blieben 7 am Leben.

In einer dritten Reihe von 18 Versuchen an Kaninchen kam nur eines mit dem Leben davon. Die angewandten Morphindosen waren 11—12 Gran (0,66 g

[1]) The British medical Journal 1874, July to Decemb. (Report of the Committee of the Brit. Medic. Association to investigate the Antagonism of medicines).

bis 0,72 g.) Bennet giebt als Schlussergebnis für Kaninchen an:

„Atropinsulfat [1]) ist in beschränktem Masse der physiologische Antagonist des Morphinmeconat's.

Die günstige Wirkung des Atropinsulfats nach der Anwendung grosser Dosen meconsauren Morphin's wird wahrscheinlich verursacht durch den Einfluss des Atropinsulfats auf die Blutgefässe. Es bewirkt Contraction derselben und vermindert die Gefahr des Todes durch cerebrale oder spinale Congestion, welche bekanntlich nach der Einwirkung tötlicher Morphindosen eintritt. Es mag bis zu einem gewissen in unsern Versuchen nicht genau bestimmten Punkte dabei helfen eine Erregung des Herzens durch den Sympathicus und eine Verhütung der Todesgefahr durch mangelhafte Atmung, welche nach starken Dosen Morphins beobachtet wird."

Von 5 Hunden, die eine tötliche Dosis Morphinmeconat ($2\,^1/_2$ = 0,18 g bzw. $2\,^1/_4$ Gran = 0,135 g) und unmittelbar dahinter verschiedene Dosen Atropinsulfat ($^1/_{12}$, $^1/_6$, $^1/_3$, $^2/_3$, $^2/_3$ Gran) blieben die beiden letzten am Leben, während sie nach 10 Tagen durch dieselbe Menge Morphinmeconat aber ohne Atropinsulfat, starben.

Aus diesen Versuchen gewann Bennet den Eindruck, dass bei Hunden

„Atropinsulfat [2]) die Vergiftungssymptome des Morphiummeconats verändert, ihre Intensität vermindert und nach einer tötlichen Dosis lebensrettend wirken kann. Es ist bisweilen ein entschiedener Antagonist, aber in beschränktem Masse. Beim Menschen wird Atropinsulfat ein zu gefährliches und unsicheres Heilmittel der Vergiftung mit Opium oder einem seiner Salze sein, aber wenn die Herzthätigkeit bedeutend herabgesetzt ist, ist es geradezu indiciert."

---

[1]) l. c. p. 548.
[2]) l. c. p. 583.

Das Unlogische des letzteren Schlusses liegt auf der Hand. Sieht man hiervon ab, so sprechen Bennet's Versuche entschieden für das Vorhandensein eines therapeutischen Antagonismus.

Wenn man die trotz der Atropingabe tötlich verlaufenen Vergiftungen mit Morphinmeconat bei Hunden wie Kaninchen betrachtet, so muss sich jedem Unbefangenen der Gedanke aufdrängen, dass bei richtiger Dosierung — aber das mag wohl das schwierige sein — auch deren Leben sich hätte erhalten lassen. Dies erhellt zweifellos aus den beiden letzten Hundeversuchen.

Corona [1]) 1876 untersuchte ebenfalls zunächst die beiden Gifte an Hunden und Kaninchen getrennt und dann in ihrer gegenseitigen Einwirkung. Auf die ersteren Resultate, welche mehrfach von sonstigen Beobachtungen abweichen, gehe ich nicht ein. Ueber den angeblichen Antagonismus macht Corona folgende Bemerkungen:

„Während des Morphinschlafes kann Atropin selbst in sehr starken Dosen die Morphinsymptome nicht verändern. Die Injektion der beiden Gifte in die Vene zeigte, dass eine viel kleinere Dosis genügt, um schnellere und schwerere Vergiftungen zu erzeugen, aber das Morphium vollzog seine Wirkung augenblicklich, und seine Symptome überwogen die des Atropins. Die Injektion grosser Atropindosen und einer sehr kleinen Morphindosis in die Vene hatte stets Schlaf zur Folge; und die Wirkung des Atropins kam sehr langsam zustande. In allen Fällen traten nach dem Verschwinden der Morphiumsymptome die des Atropins in den Vordergrund im Verhältnis zur Grösse der Dosis, welche gegen die Morphinsymptome wirken sollte."

---

[1]) The practitionner. London, Bd. 18, 1877 p. 132 und 133. (Giornale di Medicina Militaire April & May.)

Aus diesen Resultaten schliesst Corona, dass ein gegenseitiger therapeutischer Antagonismus nicht angenommen werden kann. „Morphin ist wertvoll als Antidot bei Atropinvergiftung, aber die Vergiftung mit Morphin kann nicht durch Atropin bekämpft werden."

Wie die Versuche angestellt wurden, ist mir unbekannt.

Gerade das Gegentheil behauptet Husemann,[1]) gestützt sowohl auf eigne Beobachtungen, als auch auf die klinischen Berichte Johnston's und Wood's (siehe unten:)

„Es ist meine feste Überzeugung, dass das Atropin für die Behandlung der Morphinvergiftung mehr Wert besitzt als Morphin für die Behandlung der Atropinvergiftung, insofern selbst schwere Belladonnavergiftungen ohne jede und selbst bei sehr verkehrter Behandlung günstig verlaufen können. Und zwar beruht der günstige Einfluss auf der stimulierenden Wirkung des Atropins für das respiratorische Centrum."

An der citierten Stelle behandelt Husemann zwar nicht den Antagonismus zwischen Morphin und Atropin, sondern den zwischen Atropin und Chloralhydrat, welches Narkoticum bekanntlich weit deletärer wirkt, als das Morphin, und es kann das, was er über die Wirkung des Atropins bei Chloralhydrat sagt, doch als Bestätigung eines günstigen Einflusses des Atropins auf das hier in Frage stehende Narkoticum dienen. Husemann arbeitete an Kaninchen und stellte fest, dass unter dem Einfluss des Atropins die Atemfrequenz der vergifteten Tiere sich „eklatant" hob und das Leben leichter erhalten wurde. Husemann bemerkt ausdrücklich:

---

[1]) Arch. f exper. Path. und Pharmak. 1877, Bd. 6, p. 344.

„Es ist für mich keinem Zweifel unterworfen, dass die Lebensrettung der betreffenden Kaninchen einzig und allein dem Atropin zu verdanken ist."

Die Versuche Husemann's stimmen mit denen Wood's (s. u.) vollkommen überein.

Welches der Stand der Antagonismus-Frage in dieser Zeit war, darüber giebt am besten Auskunft v. Boeck [1]). Er sagt:

„Obgleich nun vom physiologischen Standpunkt ein wirklicher Antagonismus beider Mittel keineswegs angenommen werden kann, wenn auch Tierversuche keineswegs günstige Resultate erzielen liessen, so sind doch eine grosse Reihe kasuistischer Belege dafür vorhanden, dass Atropin mit Vorteil bei der Morphiumvergiftung angewendet wird. Wenn auch viele, ja die allermeisten der hierher gehörigen Krankengeschichten keine absolut reinen Fälle darstellen, so wäre es, glaube ich, doch zu skeptisch, seine Augen vor den Thatsachen ganz zu verschliessen. . . .

. . . Wenn wir festhalten, dass das Morphium dadurch tötet, dass es das Respirationscentrum in seiner Erregbarkeit so weit herabsetzt, dass selbst die überschüssig im Blute angehäufte Kohlensäuremenge nicht mehr imstande ist, durch dasselbe Atembewegungen auszulösen, dass also der Morphiumtod ein Kohlensäuretod ist, so ist es nicht unbegreiflich, dass das Atropin, gerade durch seinen Einfluss auf die Atmung, die Effekte des Morphiums zum Teile hindert. Natürlich, wenn soviel Morphium ins Blut aufgenommen, dass eine Herzparalyse selbständig entsteht, so wird Atropin nichts wirken können, auch wird man sich vor Atropingaben hüten müssen, welche ihrerseits Herzparalyse bedingen, oder auch nur vor solchen, welche durch ihr Hinzutreten zum Morphium die lähmende Wirkung complet machen.

Das Atropin würde also etwa für einige Zeit so viel nützen können, wie die künstliche Respiration."

---

[1]) Intoxikationen mit giftigen Pflanzenbestandteilen in Ziemssen, Handbuch d. spec. Path. und Ther. Bd. XV, Leipzig 1876, p. 550 und 551.

Schliesslich bemerkt von Boeck:

Ja,[1]) es fehlt nicht an Angaben, dass die Symptome der Morphiumvergiftung durch Atropin verschlimmert wurden, sodass das Mittel ausgesetzt werden musste. Diese Fälle beweisen allerdings viel für die Nichtexistenz eines wahren Antagonismus, nicht aber für die Unzweckmässigkeit der Anwendung des Mittels überhaupt, sondern sind bei Berücksichtigung der physiologischen Thatsachen leicht verständlich.

Während die bisher erwähnten Autoren — mit Ausnahme Husemann's, von Bezold's und wohl auch Bennet's — mehr oder weniger Gegner des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin sind, soweit es wenigstens die hier behandelte Seite betrifft, verfechten denselben aufs entschiedenste Binz nebst seinem Assistenten bezw. Schüler Heubach und Auerbach in Arbeiten, die im Bonner pharmakologischen Institute entstanden sind.

Binz[2]) fasst das Resultat, welches er teils aus eignen, teils aus den gleich zu besprechenden, mit Heubach und Auerbach angestellten Versuchen gewonnen, folgendermassen zusammen.

„Zwei[3]) Dinge treten nach der Atropin-Injektion und durch sie deutlich hervor, die Hebung der Herz- und der Atemthätigkeit. Das Morphin hat die excitomotorischen Apparate stark gelähmt, das Atropin hebt diese Lähmung nicht, aber es nimmt die Hemmung weg, welche im Herzen noch thätig ist und schafft damit indirekt Aufbesserung des Blutdrucks. Das Gift hat ferner das Atmungscentrum stark deprimiert. Die einzelnen Züge der Respiration sind kaum sichtbar. Hier nun scheint das Gegengift als direkter Reiz zu wirken, der die Lähmung überbietet.

[1]) l. c. p. 552 und 553.
[2]) Intoxikationen. Opium und Morphium in Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. Bd. III. I. Hälfte. Tübingen 1878.
[3]) l. c. p. 405.

Ähnlich beim Sensorium. Das bis dahin ganz indolente Tier, was auf keine sensible Reizung reagiert, wird unruhig und sucht zu entfliehen. Das Atropin wirkt hier wie irgend ein anderes Weckmittel auf einen fest Schlafenden. Die Ursache des Reizes ist stärker, als die der vorübergehenden Lähmung."

Der durchgreifende Unterschied, der sich in den Untersuchungen aus dem Binz'schen Laboratorium geltend macht, ist die Anwendung **ganz geringer** Dosen des Gegengiftes, 0,001—0,002 Atropin. Hierdurch übertrug Binz statt des bisher geprüften absoluten Antagonismus — „das Plus des Giftes soll durch das Minus des Gegengiftes aufgehoben werden" — den therapeutischen Antagonismus, wie er in den klinischen Beobachtungen zu Tage trat, auf den Tierversuch und konnte so durch das Experiment den günstigen Einfluss des Atropins bei Morphinvergiftungen darthun.

Heubach[1]) veröffentlichte eine Reihe der unter Binz' Leitung entstandenen Versuche an Hunden. Das Versuchsergebnis ist folgendes: [2])

1. „In den meisten Fällen erwachten die Tiere wenige Minuten nach der Injektion aus der tiefen Narkose, das betäubte Sensorium wurde erregt.

2. Die infolge der Morphinwirkung sehr seicht und oberflächlich gewordene Respiration wurde in jedem Fall bald nach der Atropin-Injektion tiefer und kräftiger.

3. Stets trat wenige Minuten nach der Atropin-Injektion eine bedeutende Pulsbeschleunigung auf.

4. Hand in Hand damit hob sich der in jedem Fall weit unter das Normale gesunkene Blutdruck sehr bedeutend, zweimal sogar bis über das Doppelte und blieb noch eine Stunde später erhöht.

[1]) Arch. f. exper. Path. und Pharmak. 1878 Bd. VIII.
[2]) l. c. p. 43.

5. Eine Aufbesserung der gesunkenen Körperwärme nach der Atropin-Injektion fand nicht statt."

Dem gegenüber steht als Wirkung des Morphins:

„1. Betäubung [1]) und Lähmung des Sensoriums (Narkose).

2. Herabsetzung der Thätigkeit des Centrums der Atmung.

3. Verlangsamung der Frequenz der Herzkontraktionen.

4. Sinken des Blutdrucks.

5. Sinken der Körperwärme."

Heubach schliesst seine Arbeit mit den Worten:

„Man [2]) ersieht also aus diesen Versuchen die Möglichkeit, die Versuchsbedingungen so zu stellen, dass ein gegenseitiger Antagonismus zwischen Morphin und Atropin, der die Hauptlebensfunktionen umfasst, unzweifelhaft zu Tage tritt. Es harmoniert dies mit den von vielen Praktikern am Krankenbette gemachten Erfahrungen."

Bemerkenswert bei oben erwähnten Versuchen ist die Feststellung der Thatsache, dass dem Atropin ein günstiger Einfluss auf das Herz zukommt. Physiologisch erklärt sich dies daraus, dass dem Atropin ausser der Eigenschaft, den Hemmungsapparat zu lähmen, auch die eines direkten Stimulans für den motorischen Apparat des Herzens zukommt, wie dies von Luchsinger [3]) nachgewiesen, nachdem schon Rossbach [4]) dasselbe gesehen.

Auerbach [5]) 1877 teilt in seiner Dissertation 14 Versuche an verschiedenen Tierarten mit, von denen

---

[1]) l. c. p. 42.
[2]) l. c. p. 49.
[3]) Pflüger's Arch. f. ges. Physiol. 1882 Bd. XXVIII p. 557.
[4]) Citiert nach Luchsinger l. c.
[5]) Beiträge zur Lehre von dem Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Inaug. Dissert. Bonn 1877.

uns hier nur 9 interessieren. Sämtliche sind Blutdruckversuche, 3 davon beschäftigen sich auch mit der Respiration.

Die Versuche wurden in Gemeinschaft mit Binz und Heubach unternommen, sodass ein Teil mit den von Heubach veröffentlichten identisch ist. Das Resultat war ebenfalls das gleiche.

Knapstein[1]) 1878 in Bonn bemerkte in der gleichzeitigen medicamentösen Darreichung des Morphins und Atropins keinen Antagonismus, sondern im Gegenteil eine Verstärkung in der Wirkung, wodurch er sich veranlasst sah, der Frage des Antagonismus experimentell näher zu treten.

Zu diesem Zweck wollte er zunächst die kleinste, absolut tötliche Dosis der beiden Gifte feststellen, sodann wollte er sehen, „ob[2]) die absolut letale Dosis des einen Giftes durch gleichzeitige Darreichung des andern bei demselben Tiere nicht mehr tötlich wirke.“ Hierbei „wandte[3]) er gegen den Usus grössere Dosen Atropin an, weil die angewandte Gabe der vergiftenden Substanz eine stärkere Dosis des Gegengiftes verlangte, andrerseits das bei der antidotarischen Behandlung gereichte Quantum Atropin niemals so bedeutend war, dass es nach den früheren Versuchen eine wesentliche Schädi-

[1]) Über die gleichzeitige Wirkung von Morphium und Atropin. Inaug. Dissert. Bonn 1878 und Autoreferat in der Berl. klin. Wochenschrift 1878 No. 47.

[2]) Dissert. p. 16.

[3]) l. c. p. 31.

gung hätte bewirken können.“ Er gelangt zu dem Ergebnis,

„dass [1]) bei gleichzeitiger Darreichung von Morphin und Atropin die Ertragung einer vergiftenden Dosis durch den Antagonisten nicht ermöglicht werde, und sogar in mehreren Fällen die Summe der von beiden Substanzen verbrauchten Quanta nicht einmal die Dosis erreiche, welche von Morphin und Atropin allein zur Tötung erforderlich gewesen sein würde.“

Er kommt daher zum Schlusse,

„dass Atropin und Morphin im allgemeinen Antidote nicht sind und eine antidotarische Behandlung zwischen beiden Mitteln bei desfallsigen Vergiftungsfällen zu verwerfen sei.“

Für die hier behandelte Frage eines therapeutischen Antagonismus sind Knapstein's Versuche und Schlüsse gänzlich wertlos, wie Heubach [2]) dies des genaueren gezeigt hat, und auf dessen ausführliche Widerlegung Knapstein's ich verweise. Knapstein hat zunächst für die kleinsten absolut tötlichen Dosen zu grosse Zahlen erhalten, weil er das zu untersuchende Gift unaufhörlich so lange einzuspritzen fortfuhr, bis die Versuchstiere (Hunde) nahezu amVerenden waren! — Ferner macht gerade der Umstand, dass Knapstein „gegen den Usus grössere Dosen“ — die von ihm benutzten sind freilich, wie aus nachstehenden Zahlen ersichtlich, etwas sehr gross — anwandte, seine Versuche für uns unbrauchbar. Denn so hat er nur gefunden, dass die enormen Dosen Atropin als Gegengifte nicht verwendbar sind [3]), was ihm wohl niemand abstreiten wird.

[1]) l. c. p. 50 und 51 Berl. kl. Wochenschrift p. 692 u. 693.
[2]) Heubach, Berl. klin. Wochenschrift 1878 No. 52.
[3]) Vgl. Heubach, l. c.

Es stehen sich folgende Zahlen als Gift und Gegengift gegenüber: [1])

Versuch 7	1,9 g Morphin	1,4 g Atropin
Versuch 8	2,2 g Morphin	2,3 g Atropin
Versuch 10	3 g Morphin	3 g Atropin.

Gegen Heubach's Widerlegung seiner Versuche wendet sich Knapstein [2]) 1879 in einer zum grössten Teil persönlich gehaltenen Entgegnung. Die Versuchsreihe, die uns hier interessiert, kann Heubach's Resultate nicht im mindesten abschwächen. Gegen eine Vergiftung mit 0,2 g Morphin bei einem Hunde werden 0,1 g Atropin angewandt; also auch hier wieder der Fehler einer allzu grossen Dosis des Gegengiftes, das 100 fache der von Heubach gewählten! —

Witkowski [3]) 1879 in Strassburg hält dafür, dass Atropin „für die Atemlähmung durch Morphin von Wichtigkeit sei", wie er auch den Antagonismus für den Brechreiz bestätigt, den das Morphin gern bewirkt. Er ist aber der Ansicht, dass der den Blutdruck vermindernde Einfluss des Morphins nicht von solcher Bedeutung sei, als dass es eine „Indikation für die Notwendigkeit eines Gegengiftes gäbe."

Dem, sowie einem späteren Einwand [4]) gegenüber weist Binz an Witkowski's [5]) eignen und an neuen

---

[1]) Ich führe nur die Versuche an, bei denen die Morphinvergiftung das primäre war.

[2]) Knapstein, Sind Morphin und Atropin Anticote? Neue Versuche nebst einer Abfertigung der Angriffe des Herrn Dr. Hans Heubach. Bonn 1879.

[3]) Witkowski, Deutsche med. Wochenschrift 1879 No. 40 p. 515.

[4]) Witkowski, Deutsche med. Wochenschrift 1879 Nr. 52.

[5]) Witkowski, Arch. f. exper. Path. und Pharmak. 1877 Bd. VII. p. 259.

von ihm selbst angestellten Versuchen [1]) nach, dass des letzteren Schlüsse nicht stichhaltig sind.

Niemeyer[2]) 1883 giebt eine Übersicht über die Wirkungen des Morphins und Atropins sowohl für sich allein betrachtet, als auch bei gleichzeitiger Anwendung, wobei er die Tierexperimente und einzelne klinischen Beobachtungen einander gegenüberstellt. Bezüglich unserer Frage glaubt er sich aus theoretischen Gründen zum Schlusse berechtigt, dass Atropin bei Morphinvergiftung wegen der Reizung des Atmungscentrums anwendbar sei, im übrigen hält er es für unentschieden, ob [3]) es zweckmässig sei, Atropin als Gegengift anzuwenden.

„In jedem Falle erachte ich es ratsam, nur kleine Dosen des Gegengiftes zu geben und solche nötigenfalls, wenn die ersten gute Wirkung hatten, zu wiederholen, jedoch nicht, bevor es sich herausgestellt hat, dass wirklich der Patient in lebensgefährlichem Zustand sich befindet; denn wenn noch keine direkte Lebensgefahr besteht, würde die Verabreichung des antagonistisch wirkenden Alkaloids dieses nicht retten können, wohl aber die Gefahr, die man abwenden will, hervorrufen."

Es möge hier nur hervorgehoben werden, dass diese wenig logisch gedachte Schlussfolgerung Niemeyer's nicht auf eignen Versuchen bezw. Beobachtungen beruht.

Lenhartz[4]) 1886 nahm, da er in drei Fällen von Morphinvergiftung keine günstige Wirkung des

[1]) Binz, Deutsche med. Wochenschrift 1879 Nr. 48 und Nr. 49, 1880 Nr. 13.

[2]) Niemeyer, Over Antagonismet-Ausschen Morphine en Atropine. Proefschrift. Gouda 1883.

[3]) l. c. p. 64.

[4]) Lenhartz, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der acuten Morphinvergiftung und des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Arch. f. exper. Path. und Pharmak 1886 Bd. XXII.

Atropins sah, Veranlassung, die Berechtigung des Antagonismus zu prüfen. Er stellte zu diesem Zweck eine Reihe von Versuchen an, in denen er zunächst den Verlauf einer akuten, schweren Morphinvergiftung an Hunden bis zum Tode verfolgte. Hierbei fand er als Todesursache „die [1]) Behinderung bezw. Sistierung der Atmung infolge der Krämpfe und durch die centrale Erschöpfung, welche die letzteren hervorriefen."

Im Verhalten der Atmung und des Pulses bemerkte er „absolut [2]) nicht eine Gefahr für das Leben der Tiere." Für den Blutdruck fand Lenhartz, dass er [3]) in der Regel wohl herabgesetzt wird, dass die Depression aber selten hohe Grade erreicht, ferner nicht konstant ist und in keinem direkten Abhängigkeitsverhältnis zur Grösse der Vergiftungsdosis steht, dass endlich auch nach tiefer Depression ein spontanes Anwachsen des Mitteldruckes beobachtet wird."

In der zweiten Reihe der Versuche, in denen durch Morphin schwer vergiftete Hunde mit Atropin behandelt wurden, konstatierte er, dass Atropin „das [4]) Leben weder verlängere noch erhalte. Der Tod erfolge auch bei der im übrigen eklatanten Wirkung des Atropins im Tetanus." Die eklatante Wirkung bezieht sich auf die „konstante [5]) Beseitigung der Pulsverlangsamung" und die „fast stete Steigerung des gesunkenen Blutdrucks." Auf die Atmung wurde nicht der „geringste günstige Einfluss beobachtet."

[1]) l. c. p. 13 des Separatabdrucks
[2]) l. c. p. 11.
[3]) l. c. p. 14.
[4]) l. c. p. 16.
[5]) l. c. p. 15.

Wie Lenhartz die Atmung gemessen hat, giebt er nicht an.

Nach dem Ergebnis dieser Versuche glaubt Lenhartz die „Frage, ob es erlaubt sei, die antidotarische Behandlung der akuten Morphinvergiftung des Menschen mit dem Atropin zu befürworten, mit einem entschiedenen Nein beantworten zu müssen."

Lenhartz gründet die Unverwendbarkeit des Atropins beim Menschen darauf, dass das Atropin nicht imstande ist, beim Hunde die tetanischen Krämpfe, die bei diesem den Tod verursachen, aufzuheben oder nur zu mildern.

Stirbt denn auch der morphinvergiftete Mensch im Tetanus?

Wie eine tötliche Morphinvergiftung beim Menschen verläuft, darüber finde ich bei v. Boeck: [1])

. . . . . „Kurz der Kranke gleicht einem Toten, nur die vorhandene Respiration und der Puls geben noch Zeugnis von dem vorhandenen Leben. Allein auch diese Funktionen haben bedeutend unter dem Einfluss des Giftes gelitten. Die Respiration ist langsam geworden, mühsam, unregelmässig, geräuschvoll, verschiedene Rasselgeräusche können dieselbe begleiten, auch die Herzbewegung ist langsamer und unregelmässiger geworden, der Puls ist schwächer, klein, leicht zu unterdrücken, oft kaum zu fühlen; aus diesem Stadium der vollkommenen Narkose kann der Kranke unter günstigen Umständen wieder erwachen und genesen. — In den schwersten Fällen jedoch schreiten die Erscheinungen noch weiter. Respirationsfrequenz und Pulsfrequenz nehmen noch mehr ab, beide werden unvollkommener, die Cyanose nimmt zu, ebenso die Abkühlung der Haut; es tritt kalter Schweiss auf die Haut, die

[1]) v. Boeck, Intoxikationen mit giftigen Pflanzenbestandteilen in Ziemssen, Handbuch d. spec. Path. und Ther. Bd. XV. Leipzig 1876 p. 529 u. 530.

Rasselgeräusche nehmen zu, einzelne Muskeln und Muskelgruppen geraten in kurz andauernde zitternde, klonische Zuckungen; die Pupillen erweitern sich in manchen Fällen in diesem Stadium, manchmal, wiewohl selten, tritt wirklicher Trismus und Tetanus auf; ebenso sieht man manchmal Salivation im Verlaufe auftreten. Und [1]) so kann entweder allmählich mit dem Cessieren des Pulses und der Atmung der Tod eintreten, oder es macht eine rasch eintretende Paralyse — Collapsus dem Leiden ein Ende."

Lenhartz sagt selbst, [2]) „es liege ihm fern, dasselbe" — (dass nämlich der Tod infolge der Krämpfe u. s. w. erfolge) — „für den Menschen behaupten zu wollen". Und doch sagt er vorher [3]), „die in der Wirkungsart des Morphiums auf Mensch und Tier wahrgenommenen Abweichungen seien hauptsächlich quantitative."

Hier liegt doch zweifellos ein bedeutender qualitativer Unterschied vor, wenn anders quantitativ sich auf die angewandte Dosis bezieht.

Ferner: Beim Menschen erfolgt der Tod durch Herz- und Respirationslähmung [4]); beim Hunde wird nach Lenhartz Atmung und Puls in „absolut [5]) keiner gefahrdrohenden Weise" verändert, und spielt der Blutdruck „eine [6]) völlig unbedeutende Rolle."

Es besteht somit zwischen den Beobachtungen Lenhartz' am morphinvergifteten Hunde und denen andrer Autoren am Menschen keine Analogie. Demgemäss ist Lenhartz nicht berechtigt, auf Grund

[1]) Die Unterstreichung rührt von mir her.
[2]) l. c. p. 13.
[3]) l. c. p. 5.
[4]) Vgl. die oben citierte Stelle aus v. Boeck, Intoxikationen.
[5]) und [6]) Lenhartz, Deutsche medic. Wochenschrift 1886 No. 41 p. 712.

seiner Tierversuche das Atropin als Antidot bei Morphinvergiftung für den Menschen zu verwerfen.

Gerade der Umstand, dass Binz und Heubach bei ihren Versuchen geringe Dosen Morphin anwandten, die keine tötliche Vergiftung und keine Krämpfe erzeugen konnten, ist ein Vorzug vor den Versuchen Lenhartz'. Jene erzeugten am Hunde Symptome, welche denen der Vergiftung eines Menschen analog sind. Ausserdem kamen bei jenen Forschern Dosen zur Verwendung, die keine Krämpfe machten, um den einwandsfreien Nachweis der Erniedrigung des Blutdrucks und der Atemgrösse führen zu können. Denn jede Unruhe des Hundes — und diese tritt doch bei grösseren Dosen Morphin ein — ruft eine Steigerung beider hervor. Auf diese Weise wurde, was den Blutdruck angeht, bei Lenhartz durchaus nicht das richtige Bild vom Kräftezustand des Versuchstieres gewonnen. Dass aber in der That der Blutdruck eine bedeutende Erniedrigung auch beim Hunde erfährt, hat Binz[1]) schon früher nachgewiesen und ist von Rosenthal[2]) durch Untersuchungen aus dem v. Basch'schen Laboratorium ebenfalls festgestellt worden.

Da Lenhartz keinen Einfluss des Atropins auf die Atmung sah, stellte Binz[3]) 1887, nachdem von ihm bereits früher[4]) eine Aufbesserung der durch Morphin gesunkenen Atmungsfunktionen gefunden worden, noch-

---

[1]) Siehe oben.

[2]) Rosenthal, Tageblatt der Naturforscherversammlung Berlin 1886 p. 218.

[3]) Binz, Über die erregenden Wirkungen des Atropins, Deutsche med. Wochenschrift 1887 No. 2.

[4]) Binz, Intoxikationen in Gerhardt, Handbuch d Kinderkrankheiten Bd. III, I. Hälfte Tübingen 1878. Heubach, Arch. f. exp. Path. und Pharmak. Bd. VIII 1878 p. 42.

mals und zwar mit einer genaueren Methode — Messung der Atemgrösse durch eine Gasuhr — an morphinisierten Kaninchen Versuche an und fand das frühere Resultat bestätigt. Ausserdem weist Binz nach, dass das Atropin eine Steigerung der allgemeinen reflektorischen Erregbarkeit zur Folge habe, was schon von Heubach beobachtet war, während Lenhartz eine „günstige Beeinflussung der sensoriellen Störungen" nicht gesehen hat.

Orlowski[1]), von Unverricht 1891 zu dieser Arbeit veranlasst und thätig unterstützt, veröffentlicht eine dreifache Versuchsreihe, in denen er an normalen und morphinisierten Hunden bezw. Kaninchen den Einfluss des Atropins auf die Atmung prüfte. Das Hauptresultat der Versuchsreihe II, welche an 10 morphinisierten Hunden angestellt wurde, ist folgendes:

„Wenn[2]) wir jetzt die Ergebnisse unserer Versuche kurz zusammenfassen, so sind wir zu dem Schlusse berechtigt, dass das Atropin bei Hunden auf die Respiration keine wohlthätige, stimulierende Wirkung hat, da es weder die Respirationsfrequenz, noch die Atemgrösse erhöht; die letztere erleidet sogar eine erhebliche Depression."

Auch diese Versuche, welche Unverricht als so[3]) verhängnisvoll für die Binz'schen Anschauungen ansieht, vermögen in keiner Weise die von Binz und Heubach gewonnenen Resultate abzuschwächen. Den genauern Nachweis liefert Vollmer's[4]) Widerlegung.

[1]) Orlowski, Ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Einwirkung des Atropins auf die Respiration. Dissertation. Dorpat 1891.

[2]) l. c. p. 54.

[3]) Unverricht, Centralbl. f. klin. Medic. 1892 No. 8 p. 147.

[4]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. XXX 1892 p. 405 bis 410 und Referat von Sticker in Centralbl. f. klin. Medic. 1892 No. 51 p. 1093 und 1094.

Ich führe nur an, dass der Erfolg der Atropin-Injektionen teils wegen intravenöser Anwendung, teils wegen **kolossaler** Dosen ausnahmslos heftige Krämpfe waren und zwar auch während (!) des Ablesens des die Atemgrösse messenden Aparates, sodass begreiflicherweise nur „ein vollständig verdunkeltes Bild" zu stande kommen konnte.

Die Dosen, welche Orlowski seinen Hunden gab, — nur um die Wirkung des Atropins an sich, nicht als Gegengift gegen Morphin zu prüfen, welches in ganz geringen Mengen zur Beruhigung der Tiere benutzt wurde — sind bedeutend, d. i. mehrere hundertmal, grösser, als die, welche Binz-Heubach bei ihren morphinvergifteten Hunden anwandten. Es kann also nicht im mindesten die Rede davon sein, dass Unverricht-Orlowski's Versuche die von Binz-Heubach angestellten widerlegen; sie „zeigen [1]) nichts weiter, als dass man Hunde durch starke Dosen Atropin zu heftigen Krämpfen und zu Tode bringen kann. Und das ist eine altbekannte Thatsache, welche, soweit ich die Litteratur kenne, noch von Niemand bezweifelt wurde."

Sticker [2]) 1892 äussert seine Ansicht über den Antagonismus folgendermassen:

„An dem lebensrettenden therapeutischen Antagonismus zwischen Morphin und Atropin kann nach allen klinischen Erfahrungen und nach den einwandfreien pharmakologischen Versuchen für den Arzt ebenso wenig ein redlicher Zweifel bestehen.

[1]) Vollmer, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. XXX. 1892 p. 410. — Die ziffermässigen Nachweise vergl. auch Deutsche medic. Wochenschr. 1893, p. 1183.

[2]) Sticker, Über den symptomatischen Antagonismus von Morphin und Atropin. Centralbl. f. klin. Med. 1892 Nro. 12 p. 234.

wie etwa an der lebensrettenden Wirkung künstlicher Atmung in Chloroformgefahr oder des Chloralhydrats im Alkoholdelirium."

Er zeigt an verschiedenen Organsystemen den symptomatischen Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Hier interessiert uns nur der gegensätzliche Einfluss der beiden Alkaloide auf das centrale Nervensystem. Sticker stimmt darin überein mit den von Flemming,[1]) Frickenhaus,[2]) Claus,[3]) Lagoda[4]) u. a. gemachten Beobachtungen, dass die unangenehmen Nachwirkungen des Morphiums: Schwäche, Kopfdruck, Kopfweh, Schwindel durch Atropin, in kleinen Gaben dem Morphin zugesetzt, beseitigt würden.[5])

Baum[6]) 1892 bespricht in seiner Abhandlung über den Antagonismus überhaupt auch die für unsere Frage in Betracht kommenden Untersuchungen und stellt diesen eine Reihe von Morphinvergiftungen beim Menschen gegenüber, welche unter Atropinbehandlung günstig verlaufen sind.

Er ist der Ansicht, welche auch schon früher von Auerbach[7]) geäussert worden.

„Wo[8]) die Erfahrungen am kranken, vergifteten Menschen so bestimmt reden, da darf man wohl annehmen, dass das Tierexperiment infolge unrichtiger oder unzureichender Anordnungen nicht entsprechende Resultate lieferte, oder dass man negative Erfahrungen am Tier unrichtiger Weise auf den Menschen übertragen hat."

---

[1]) Flemming, Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie Bd. 28. 1872.
[2]) Frickenhaus, Allg. med. Centralzeitung 1875 Nro. 87
[3]) Claus, Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie Bd. 33. 1877.
[4]) Lagoda, Petersburger med. Wochenschrift 1877 Nr. 12.
[5]) vergl. auch J. Harley.
[6]) Baum, Zur Lehre vom Antagonismus. Inaug.-Dissert. Rostock 1892.
[7]) Auerbach, Inaugural-Diss. Bonn 1877. p. 20.
[8]) l. c. p. 20.

Wood und Cerna[1] 1892 in Philadelphia liefern neue Untersuchungen über den Einfluss des Morphins und des Atropins auf die Atmung. Da ich annehme, dass die citierte Schrift in der deutschen Leserwelt wenig bekannt ist, gehe ich etwas ausführlicher darauf ein. Die Arbeit der genannten Autoren handelt über Morphin und Chloral als „respiratory depressants" und Atropin, Strychnin und Cocain als „respiratory stimulants". Eingangs wird darauf hingewiesen, dass zu einer genauen Untersuchung über die Atemthätigkeit ausser der Frequenz auch die Grösse des ein- und ausgeatmeten Luftquantums in einer bestimmten Zeit berücksichtigt werden müsse. Es wird ferner auf zwei andere Schwierigkeiten bei Versuchen an Hunden, deren sie sich bedienten, aufmerksam gemacht: der stimulierende Einfluss der Erregung und der Wärme auf die Respiration, den sie ebenfalls experimentell feststellten. Die Resultate der Vagusdurchschneidung, sowie der Chloral-, Strychnin- und Cocainwirkungen interessiren uns hier nicht.

Das Ergebnis von 5 Versuchen für Morphin ist folgendes:

„Morphin[2] in die Jugularvene injiciert, rief augenblicklich einen so heftigen und anhaltenden Respirationsstillstand hervor, dass künstliche Atmung zur Lebensrettung erforderlich war. Während gleich nach der ersten Injektion die Atemgrösse sehr gesunken ist, steigt sie nach weiteren Injektionen wieder, in Versuch XVIII sogar bis zur Norm (nach 50 ccm 5% iger Morphinlösung), während in Versuch XIX der anfängliche Abfall nahezu fortdauerte (nach 18 ccm 5% iger Morphinlösung).

[1]) Wood u. Cerna, The effects of drugs and other agencies upon the respiratory movements. Journal of Physiology. Suppl. Nro. 1892.

[2]) l. c. p. 879.

„In [1]) allen diesen Experimenten, in denen nach einer sehr starken Morphingabe die Steigerung der Atmungsgrösse statt hatte, waren die Reflexe deutlich gesteigert, und oft heftige Convulsionen vorhanden. Da bekanntlich Morphin eine deutliche Reizung des Rückenmarks zur Folge hat, und da in unsern Versuchen die nachherige Steigerung der Atemgrösse stets mit deutlichen Zeichen einer spinalen Erregung verbunden war, so ist es wahrscheinlich, dass die gesteigerte Respiration abhängig oder verknüpft ist mit dieser spinalen Erregung. Da die genaue Erklärung der Morphinwirkung auf die Atemfunktion noch unklar bleibt, so ist es sehr schwer, wenn nicht unmöglich, die an Hunden erhaltenen Resultate auf das Studium der Wirkungsweise des Mittels auf die Atemfunktion beim Menschen zu übertragen."

Die das Atropin betreffenden Versuche zerfallen in drei Reihen: an normalen, an teilweise mit Morphin und an vollständig mit Chloral vergifteten Hunden.

Die erste Reihe umfasst 4 Versuche:

„Der [2]) erste Effekt des Atropins ist eine enorme Erregung der Atemfunktion; dieser anfänglichen Erregung folgt bald, wenn nicht die Atropindosis sehr gross war, ein deutlicher Abfall der Atmungsgrösse, welcher Abfall indessen der anfänglichen Steigerung nicht gleichkommt, sodass die Atmungsgrösse für eine lange Zeit über der Norm bleibt.

Die Steigerungen betrugen: 300 %, 100 %, 100 % und nicht ganz 100 %. — Kurz vor dem Tode sinkt natürlich die Atemgrösse beträchtlich."

Die zweite Versuchreihe (3 Hunde) verlief so:

Versuch XXVI Hund von 12 Kilo 0,1 g Morphin 0,15 g Atropin
Versuch XXVII „ „ 7 „ 0,25 g Morphin 0,09 g Atropin
Versuch XXVIII „ „ 10 „ 0,3 g Atropin 0,05 g Morphin

„In [3]) Versuch XXVI und XXVII fehlt gänzlich die Steigerung der Atmungsgrösse bei dem unter dem Einfluss des Opiats stehenden Hunde; in der That scheint dabei ein deutliches Sinken

[1]) l. c. p 879 und 880.
[2]) l. c. p. 882.
[3]) l. c. p. 884.

der Atmungsgrösse nach der Atropin-Anwendung aufzutreten. In Versuch XXVIII bei einem Hunde von 10 Kilo, wo die Atemgrösse beinahe verdoppelt war durch die Anwendung von 30 ccm einer 1% igen Atropinlösung, wurden 5 ccm einer 1% igen Morphinlösung gegeben, der Erfolg war ein Abfall der Atmungsgrösse von 75%.

Die Resultate dieser Versuche sind etwas überraschend und schwer zu erklären. Es ist indessen möglich, dass die Morphindosen zu stark waren, als dass das Atropin die Oberhand gewinnen konnte. Unter allen Umständen erscheinen, bevor irgend welche positiven Schlüsse gezogen werden können, weitere Versuche erforderlich."

Der Verlauf der dritten Reihe ist übereinstimmend. Die Vermehrung der Atemgrösse betrug 250%. In Versuch XXIX wurde durch eine nachträgliche Chloralinjektion die Atemgrösse zum Fallen gebracht.

„Der [1]) Antagonismus zwischen der Wirkung des Chlorals und des Atropins auf die Atmung ist vollständig klar (very plain)."

Das Endergebnis der Versuche am normalen und chloralisierten Hunde ist,

„dass [2]) die Atropinsalze die Atmungsgrösse beträchtlich steigern und den Schluss zulassen, dass Atropin ein direktes und kräftiges Reizmittel für die Respiration ist."

Also abermals das genaue Gegenteil von dem, was Unverricht-Orlowski behauptet haben.

Es muss angenommen werden, dass die Injektionen, wie bei der ersten Reihe, so auch bei der zweiten und dritten in die Vena jugularis geschahen, wiewohl dies nicht ausdrücklich erwähnt ist.

Es ist unmöglich zu beurteilen, weshalb bei den Versuchen, die mit Morphin und Atropin zugleich an-

[1]) l. c. p. 885.
[2]) l. c. p. 886.

gestellt wurden, die Reizwirkung des Atropins auf die Respiration, die doch ohne Zweifel besteht, nicht zu Tage trat. Ob nämlich, wie dies bei intravenöser Injektion der Gifte wahrscheinlich, Krämpfe vorhanden waren oder nicht, wird von Wood und Cerna nicht verzeichnet.

Haumann[1]) in Poppelsdorf hat, angeregt durch die Versuche, welche er in den toxikologischen Vorlesungen des Herrn Professor Binz in Bonn sah, folgenden zufälligen Versuch gemacht:

Ein älterer Hund musste getödtet werden, und das sollte durch 1,0 g Morph. hydrochlor. geschehen. Der Erfolg war lediglich eine schwere Lähmung des Tieres, nicht aber sein Tod. Der Zustand des Tieres war ein so elender, dass er seinen Besitzer jammerte; und um ihn zu bessern, spritzte er dem Hunde 0,07 Atrop. sulf. auf einmal ein. Wenige Minuten nachher wedelte das Tier mit dem Schwanz, hob den Kopf und versuchte zu bellen. 10 Minuten später bekam es eine zweite Einspritzung, also zusammen zweimal 0,07 Atropin. Jetzt schrie das Tier beim Einstechen laut auf, was es zuerst nicht gethan hatte, sprang an seinem Herrn empor und lief, wenn auch etwas schwerfällig, umher. Vorgehaltene Milch wurde gierig getrunken. Binnen einigen Stunden trat völliges Wohlbefinden ein. Die ganze Beobachtung ergab dem Verfasser mit Sicherheit die Machtwirkung des Atropins in diesem Falle gegenüber der durch Morphin bewirkten centralen Lähmung. Das Tier wurde später durch Cyankali rasch getötet.

---

[1]) Haumann, citiert bei Vollmer, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. XXX 1892 p. 395.

Vollmer[1]) 1892 führte die Versuche an Hunden aus, welche an Kaninchen von Binz[2]) angestellt worden waren, um die stimulierende Wirkung mässiger Gaben Atropin auf die durch Morphin gesunkene Respiration zu zeigen, wobei er sich ebenfalls zur Messung der Atemgrösse einer Gasuhr bediente. In Vollmer's 11 Versuchen ist stets nach einem ganz kurzen anfänglichen Abfall eine deutliche und beträchtliche Steigerung zu verzeichnen, in 2 Versuchen, in denen das Atropin durch die Carotis direkt ins Gehirn injiciert wurde, war die Steigerung eine unmittelbare. Seine Schlüsse[3]) sind:

„1. Das Atropin ist imstande, bei Hunden die unter dem Einflusse des Morphins stehende Atmungsgrösse bald und deutlich zu steigern.

2. Die Steigerung geschieht am raschesten, wenn das Atropin nicht erst den Weg durch das rechte Herz und die Lunge nimmt, sondern direkt das Gehirn trifft.

3. H. Heubach's Schlussfolgerung aus seinen Versuchen ist auch für die Atemgrösse vollkommen richtig."

Ob die Steigerung auf directe Reizung oder den Ausfall einer normalen Hemmung zurückzuführen, kann nicht entschieden werden.

Der zweite Teil der Vollmer'schen Arbeit ist eine Widerlegung der Dissertation von Unverricht-Orlowski, worauf ich nicht nochmals zurückzukommen brauche.

---

[1]) Vollmer, Versuche über die Wirkung von Morphin und Atropin auf die Atmung. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. XXX 1892
und Referat von Sticker in Centralbl. für klin. Medic. 1892 No. 51 p. 1089 ff.

[2]) Binz, Deutsche med. Wochenschrift 1887 No. 2, siehe oben.

[3]) l. c. p. 405.

An die von Vollmer im Bonner pharmakologischen Institute angestellten Versuche reihe ich meine eigenen an, die an derselben Stelle 1893 entstanden sind.

Der Zweck meiner Versuche war zunächst, festzustellen, inwieweit sich die von Vollmer gefundenen Ergebnisse über den Einfluss von Morphin und Atropin auf die Atmung bei direkter Einwirkung auf das Gehirn, worüber er nur 2 Versuche angestellt hat, bestätigten. Ich verfuhr in derselben Weise, wie dies Vollmer angegeben und unter denselben Vorsichtsmassregeln: Abwarten, bis die Tiere sich beruhigt hatten; Dosen, die weder Krämpfe noch Zuckungen machten; sorgfältige Vermeidung jeder Ruhestörung; Benutzung des optisch inaktiven Atropins. — Nur glaubte ich, da ich im Sommer meine Versuche unternahm, wo die Zimmertemperatur durchschnittlich 25° C. betrug, des Einpackens der Versuchstiere in Watte und Wolle entraten zu können; ich begnügte mich damit, die bequem auf dem Rücken gelagerten Tiere mit einer wollenen Decke zu umhüllen. Ferner unterliess ich es, nachdem ich mich einmal davon überzeugt hatte, dass das Einspritzen einer Flüssigkeit allein keinen Reiz ausübte, dies wiederholt zu prüfen, zumal ich bei meiner Versuchsanordnung keinen Hautreiz verursachte. Ich verfuhr nämlich so:

In das periphere Ende der Carotis wurde eine Glaskanüle eingebunden, an der ein kleines Stück Gummischlauch befestigt war. Kanüle und Schlauch wurden, während die Carotis nach dem Gehirne zu abgeklemmt war, mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und mit einem Glasstöpsel verschlossen. In den Schlauch wurde

behutsam die Spitze einer Pravaz'schen Spritze eingeführt und das Atropin jedesmal langsam und blutwarm eingespritzt, nachdem zuvor natürlich die Klemme oberhalb entfernt worden war. Keine Abwehrbewegung zeigte an, dass das Abnehmen bezw. Wiederanlegen der Klemme empfunden worden.

Die Hunde, die mir zur Verfügung standen, waren sämtlich Bastarde und mit Ausnahme des zweiten Weibchen. 3 Versuche sind nicht mit aufgeführt, weil trotz starker Morphingabe die Versuchstiere zu unruhig blieben, sodass es überhaupt nicht zur Darreichung des Atropins kam.

I. Atropin direkt ins Gehirn.

I. Versuch.

Hund von 3550 g erhält 8 h 15 m subcutan 0,1 g Morphin hydrochlor. Nachdem Trachea und Carotis freigelegt, wird eine Atemcanüle in die Trachea, und eine mit physiologischer Cl-Na-Lösung gefüllte Canüle in das periphere Ende der Carotis eingebunden. Die Ablesungen begannen, als das Tier vollkommen ruhig war und gleichmässig atmete. Es ergaben sich dann folgende Decaden:

11 h	11 h 5 m		11 h 10 m
270	250	Inject. von 1 ccm 0,6 % Cl-	200
250	240	Na-Lösung in die Carotis.	250
260	250		270
250	280		260
270	260		250
250	250		240
250	220		250
280	260		240
240	260		270
260	240		260
2580	2510		2190

11 h 25 m	11 h 35 m		11 h 40 m	
270	280		260	
230	260		230	
260	230		350	
240	230	0,001 Atropin	240	0,0005 Atropin
300	260		300	
190	240		270	
250	230		240	
250	270		270	
250	280		300	
240	250		280	
2480	2530		2740	

12 h 15 m		12 h 35 m	
340		280	
320		300	
360	0,004 Atropin	250	
390		300	
290		270	
270		370	
270		400	
270		340	0,004 Atropin
280		530	
300		190	
3090		3230	

Die nächsten Ablesungen ergaben 2650, 2790. Der Versuch wurde unterbrochen und um 4 h 22 m mit der weiteren Ablesung begonnen, die die Zahlen lieferte: 2720, 2750, 2680.

4 h 55 m		5 h 30 m	
250		290	0,008 Atropin
300	0,004 Atropin	330	
330		300	
320		310	
330		300	
280		280	
370		280	
220		290	Darauf sinkt die
280	Die folgenden Zahlen	290	Atmungsgrösse wie-
270	sind 2800, 2790, 2720.	340	der auf 2850, 2700.
2950		3010	

6 h 13 m		6 h 35 m	
300		310	
270	0,015 Atropin	270	
420		310	0,02 Atropin
370		630	
370		690	
330		450	
320		440	
300		360	
310	Es fällt die Atmungs-	320	Es folgen die Zahlen
330	grösse auf 2980, 2870.	270	2730, 2730.
3320		4050	

6 h 55 m	
250	
300	0,02 Atropin
430	
380	
390	
280	
320	
270	
330	
290	
3240	

Die Atmungsgrösse fiel sodann auf 2760.

Ergebnis: Bei diesem Versuch wurde zunächst eine Injektion von 1 ccm 0,6 % Cl-Na-Lösung (blutwarm) gemacht, um zu konstatieren, dass der Reiz der Einspritzung, falls ein solcher vorhanden wäre, keine Steigerung der Atmungsgrösse bewirke. Die darauf vorgenommene Injektion von 0,001 Atropin war ohne jede Wirkung, wie überhaupt dieses Tier eine auffallende geringe Reaktion gegen Atropin zeigte. Spätere Gaben von 0,004 und 0,008 Atropin hatten indes schon eine, wenn auch nicht sehr grosse Steigerung zur Folge. Erst die Dosis von 0,015 Atropin bewirkte eine Steigerung von 23 %, und bei einer solchen von 0,02 Atropin war bereits eine Steigerung von 41 %, bei einer zweiten Gabe von 0,02 eine solche von 19 % zu verzeichnen.

Die Steigerung trat unmittelbar nach der Einspritzung des Atropins auf, wie dies auch in den folgenden Versuchen deutlich geschah.

Aus diesem Versuche allein würde ich nicht auf eine kräftige Wirkung des Atropins geschlossen haben, wenn mir nicht die folgenden Versuche aufs schlagendste den Beweis für die Macht des genannten Alkaloids geliefert hätten.

II. Versuch.

Hund von 2350 g erhält morgens 10 h 15 m subsutan 0,05 g Morphin. Nachmittags 3 h 15 m wurde Tracheotomie etc. genau wie im I. Versuch gemacht. Auch dieses Tier ist vollkommen ruhig.

4 h 40 m	4 h 45 m	4 h 50 m	4 h 55 m
130	150	250	360
250	180	160	120
220	240	140	100
140	120	150	330
120	160	140	180
170	140	340	180
190	150	500 0,001 Atropin	220
130	180	530	210
140	190	350	350
130	130	250	40
1620	1640	2610	2090

In je 5 weiteren Minuten betrug die Atmungsgrösse: 2090, 2120, 2170, 2100, 2240, 2250.

5 h 40 m	5 h 45 m	5 h 50 m
330	280	330
410	390	420
180 0,001 Atropin	400	250
480	130	150
300	300	230
380	270	170
450	370	230
180	190	300
200	160	210
200	250	260
3110	2740	2550

Die 6 h 1 m wieder aufgenommenen Ablesungen ergaben: 2300, 2450, 2350.

6 h 17 m		6 h 22 m	6 h 30 m	6 h 35 m	
260		200	160	250	
230		230	210	350	0,004 Atropin
200	0,001 Atropin	230	230	650	
510		240	310	550	
250		210	260	440	
120		290	160	330	
350		300	420	170	
270		280	190	310	
300		290	240	260	
320		180	220	250	
2810		2450	2400	3560	

Die folgenden Zahlen waren 3470, 3630, 3660, 3340. Hier (7 h 5 m) wurde der Versuch unterbrochen. Das losgebundene Tier läuft im Zimmer umher, lahmt freilich auf den Hinterfüssen, was zum Teil wohl auf die Fesselung bezogen werden muss, macht aber sonst den Eindruck eines wachen Tieres.

Ergebnis: Es bewirkte die Injektion von 0,001 Atropin in die Carotis die sofortige Steigerung der Atmungsgrösse um 59 %, eine zweite und dritte gleiche Atropindosis eine solche um 38 % beziehungsweise 19 %. Schliesslich wurde mit einer Dosis von 0,004 Atropin eine Erhöhung der Atmungsgrösse um 48 % erzielt, wonach sich dieselbe eine Zeit lang auf der doppelten Höhe der ursprünglichen hielt. Den unmittelbar nach den Einspritzungen folgenden Steigerungen folgte ein Sinken der Atmungsgrösse, die aber stets bedeutend über der anfangs abgelesenen blieb.

Die scheinbar unregelmässige Atmung beruht zum Teil auf der Abwechslung von oberflächlicheren und

tieferen Atemzügen, zum andern Teil auch an der Art der Ablesung. Denn es wurde stets genau am Ende einer halben Minute abgelesen, wo der Zeiger der Gasuhr in diesem Augenblicke sich eben befand, ohne Rücksicht darauf, ob der Zeiger durch einen gerade erfolgenden Atemzug weiterrückte, oder ob er stillstand. Wenn dadurch auch bei den einzelnen Notierungen die Zahlen ungleichmässig sind, hat dies, ebensowenig wie der eben angeführte Umstand auf das am Ende von je fünf Minuten gewonnene Gesamtresultat keinen Einfluss.

III. Versuch.

Hund von 4550 g erhält morgens 10 h 20 m 0,08 g Morphin subcutan. Die in I beschriebenen Operationen werden nachmittags 4 h 30 m gemacht. Das Tier ist aber bis 5 h 30 m noch nicht ruhig und erhält nochmals 0,08 g Morphin subcutan.

7 h 15 m	7 h 20 m	7 h 35 m		7 h 45 m
880	450	530	0,002 Atropin	1240
380	540	2070	in die Carotis	1940
240	820	550		230
270	830	380		190
360	350	800		340
970	1430	1840		370
2300	730	1590		500
490	300	810		1680
200	1130	1030		900
120	130	460		710
6210	6710	10060		8100

h 52 m	8 h.	
860	390	0,004 g Atropin
530	2150	
400	3000	
560	2100	
360	550	
800	350	
2050	780	
910	870	
340	400	
300	300	
7110	10890	

In den beiden folgenden Ablesungen wurden die Zahlen erhalten: 9700, 9480.

8 h 18 m	8 h 27 m		8 h 32 m
1340	1100		1210
1930	1350		600
410	1950		1600
530	2250	0,004 Atropin	820
360	2800		1230
370	2950		1360
410	1130		1040
440	470		1100
400	540		700
530	1210		1500
6720	15750		11160

Eine Viertelstunde später war die Atmungsgrösse wieder auf 8030 gesunken.

Ergebnis: Da hier die angewandte Morphiummenge verdoppelt war, so wurde auch gleich eine grössere Menge Atropin, nämlich 0,002 injiciert; der Erfolg war eine Steigerung der Atmungsgrösse um 50 %. Eine weitere Gabe von 0,004 bewirkte eine solche von 53 %, die gleiche Menge bald darauf sogar eine Steigerung von 134 %.

IV. Versuch.

Hund von 3200 g erhält morgens 10 h 30 m subcutan 0,08 g Morphin. Nachmittags 6 Uhr wird das

Tier, wie im I. Versuch, operiert. Der Kürze halber führe ich nur die letzte Dekade vor der Einspritzung an.

7 h 12 m	7 h 23 m		7 h 28 m	7 h 33 m	
70	800	0,002 Atropin	280	230	
880	1000		180	330	
130	3300		350	240	
240	3000		220	380	0,002 Atropin
210	800		250	840	
430	570		340	1800	
10	140		260	150	
230	400		230	260	
240	150		270	600	
200	310		230	110	
2640	10470		2610	4940	

7 h 42 m	7 h 50 m	7 h 55 m	
390	270	240	
220	280	360	0,004 Atropin
790	390	1430	
210	240	1000	
540	290	1600	
350	220	1000	
350	280	1940	
310	300	2150	
260	240	2000	
280	240	2200	
3700	2750	13920	

Hiernach blieb die Atmung noch eine Zeit lang sehr beschleunigt, während im übrigen das Tier keine Unruhe zeigte.

Ergebnis: Die dreimalige Einspritzung von Atropin erzeugte jedesmal eine beträchtliche Steigerung, die im letzten Falle sogar über 400 % betrug.

Der Schluss, den ich aus meinen Versuchen ziehen muss, ist:

Das Atropin veranlasst durch direkte Einwirkung auf das Gehirn oder die Medulla oblongata eine deutliche und so-

fortige Steigerung der durch Morphin herabgedrückten Atmungsgrösse.

II. Atropin und Morphin gleichzeitig.

Nachdem ich mich von der Wirksamkeit des Atropins überzeugt hatte, war es mir interessant zu untersuchen, in welcher Weise sich der Einfluss des einen oder andern Mittels gestalten würde, wenn beide Alkaloide zu gleicher Zeit einverleibt würden. Zu Versuchstieren nahm ich Kaninchen, weil sie mir leichter zugänglich waren als Hunde.

Die Einspritzungen wurden in die Carotis, Vena jugularis oder eine Ohrvene gemacht.

V. Versuch.

Kaninchen von 2750 g. Nachmittags 3 h 15 m wird die Tracheotomie gemacht und eine Carotis freigelegt.

4 h 35 m	4 h 43 m		4 h 50 m	4 h 55 m	
330	340	Injektion von 1,5 ccm. 0,6 % Cl-Na-Lösung in die Carotis.	360	430	Gleichzeitige Injection von 0,3 g Morphin + 0,3 g Atropin (mit 1,5 ccm. Wasser) in die Carotis.
310	340		340	290	
310	340		380	190	
290	320		350	170	
330	340		360	160	
350	340		350	160	
320	370		340	160	
310	390		390	200	
340	310		390	210	
330	350		360	210	
3220	3440		3620	2180	

Die folgenden Ablesungen ergaben 5 h [1]) 1980, 5 h 11 m 1970.

[1]) Die angegebene Zeit bedeutet den Beginn der Ablesung.

5 h 21 m		5 h 30 m		5 h 40 m	
160		180		180	
160	0,03 Atropin	190		200	0,04 Atropin
250	in die Carotis	190		170	in die Carotis
240		220		210	
220		190		210	
230		190		200	
190		210		170	
210		200		170	
170		200		200	
200		190		190	
2030		1960		1900	

VI. Versuch (Controlversuch zu V).

Kaninchen von 3000 g aus demselben Wurf wie das Tier in Versuch V. Operation in gleicher Weise wie bei V, nachmittags 4 h 30 m.

4 h 54 m	5 h	5 h 5 m		5 h 10 m	5 h 20 m
630	650	590	Injekt. von 0,03	370	360
630	650	550	Morphin in die	310	320
640	690	480	Carotis.	310	310
610	620	440		330	320
630	640	390		330	310
570	620	420		310	330
630	640	420		350	300
620	650	450		330	310
600	610	330		320	320
660	600	320		300	340
6220	6370	4390		3260	3220

VII. Versuch.

Kaninchen von 1800 g. Nachmittags 5 h 45 m Operation wie bei V.

6 h 5 m	6 h 10 m	6 h 15 m		6 h 20 m
290	240	250		150
280	260	280	0,02 g Morphin +	180
230	270	340	0,04 g Atropin	250
280	230	450	gleichzeitig in die Carotis.	140
300	250	280		150
190	290	210		190
220	240	180		160
240	270	190		170
250	290	190		180
220	260	240		190
2500	2600	2610		1760

Die nächsten Ablesungen lieferten die Zahlen 2670, 2290, 2210, 2040.

6 h 57 m	
270	
250	
250	Injektion von 0,004 Atropin in die Carotis, diesmal
310	nicht, wie sonst, in die Canüle (vgl. Versuch
270	I–IV), sondern, weil ein Thrombus in derselben
220	war, direkt in die Carotis. Hierbei durchstach
230	die Spritze die Carotis, so dass etwa nur die
220	Hälfte direkt in die Carotis gelangte, während die
200	andere Hälfte in das umliegende Gewebe drang.
220	
2440	

Weiterhin wurden die Zahlen erhalten: 7 h 2 m 1930, 7 h 10 m 2250, 7 h 15 m 2360, 7 h 38 m 2560, 7 h 43 m 2710.

VIII. Versuch.

Kaninchen von 1500 g. Nachmittags 4 h 45 m Tracheotomie, Einbinden einer mit Cl-Na-Lösung gefüllten Canüle centralwärts in die Vena jugularis.

5 h 45 m	5 h 55 m	6 h	
200	180	170	
220	200	170	0,02 g Morphin + 0,04 g
150	190	100	Atropin gleichzeitig in
180	170	70	die Vena jugularis.
190	170	70	
210	190	80	
180	170	70	
150	190	70	
210	180	70	
180	170	70	
1870	1810	940	

Die 6 h 10 m und 6 h 30 m begonnenen Ablesungen ergaben den niedrigsten Stand der Atmungsgrösse 670. Um 8 h wurde 770 erhalten. Darauf wurde 8 h 14 m direkt in die Vena jugularis 0,008 g Atropin injiciert Es wurde sodann erhalten.

8 h 14 m	840	
8 h 19 m	970	
8 h 24 m	980	
8 h 32 m	1210	Eine halbe Minute nach Beginn der Ablesung wurden weitere 0,006 g Atropin in die Vena jugularis injiciert.
8 h 37 m	1570	
8 h 42 m	1720	
8 h 50 m	1800	
8 h 55 m	2000	

IX. Versuch.

Kaninchen von 1890 g 4 h 45 m Tracheotomie, Einbinden einer mit Cl-Na-Lösung gefüllten Canüle in die Carotis.

6 h 5 m	3410	
6 h 15 m	3530	
6 h 21 m	3250	6 h 22 m Injektion von 0,02 g Morphin + 0,04 g Atropin in die Carotis.
6 h 26 m	1840	
6 h 35 m	2180	
6 h 45 m	2020	
7 h	1680	
7 h 25 m	1840	
7 h 30 m	2030	
7 h 40 m	1900	

Es sollte 7 h 48 m eine Atropin-Injektion in die Carotis gemacht werden. Es fand sich aber ein Thrombus in der Canüle sowohl, wie in der Carotis. Der Versuch wurde deshalb unterbrochen.

X. Versuch.

Kaninchen von 2200 g 5 h 30 m Tracheotomie. Einbinden einer mit Cl-Na-Lösung gefüllten Canüle in die Carotis.

5 h 55 m	3270	
6 h 5 m	3300	
6 h 15 m	3330	
6 h 20 m	2840	6 h 21 m 0,02 g Morphin + 0,04 g Atropin in die Carotis.
6 h 25 m	1800	
6 h 30 m	1930	

6 h 45 m	2170	
6 h 55 m	2070	
7 h 5 m	2030	
7 h 20 m	1930	
7 h 35 m	2520	
7 h 45 m	2230	
8 h	2330	
8 h 15 m	2370	
8 h 35 m	2370	8 h 37 m Injektion von 0,008 g Atropin in die Carotis.
8 h 42 m	2510	8 h 42 m 30 sec. Injektion von 0,02 g Atropin in die Carotis.
8 h 47 m	2460	8 h 49 m 0,04 g Atropin subcutan.
8 h 52 m	2800	
8 h 57 m	3100	
9 h 2 m	3360	
9 h 7 m	2925	
9 h 15 m	2840	

XI. Versuch.

Kaninchen von 1810 g. Nachmittags 4 h Tracheotomie etc. wie vorher.

4 h 30 m	1740	
4 h 40 m	1630	
4 h 55 m	1790	
5 h	1070	5 h 1 m 0,03 g Morphin + 0,07 g Atropin in die Carotis.
5 h 5 m	630	
5 h 50 m	660	
5 h 57 m	840	5 h 58 m 0,08 g Atropin in die Carotis.
6 h 2 m	730	
6 h 10 m	720	
6 h 15 m	810	6 h 15 m 30 sec. 0,08 g Atropin in die Carotis.
6 h 20 m	720	

Wegen Zuckungen der unteren, und später auch der obern Extremitäten wurden keine weiteren Ablesungen gemacht.

XII. Versuch. (vgl. die beigefügte Curve).

Dieser Versuch wurde in der Weise angestellt, dass von 2 Kaninchen, die aus gleichem Wurfe stammten und ungefähr gleiches Gewicht hatten, das eine Morphin allein, das andere Morphin + Atropin erhielt und

fast gleichzeitig die Beobachtung beider Tiere vorgenommen wurde. In einem Zwischenraum von 25 Minuten wurde bei beiden Tieren die Tracheotomie gemacht und eine Ohrvene frei gelegt. Dann wurde nach 55 min, während welcher Zeit sich die Tiere beruhigten, die Zahlen für die normale Atmungsgrösse in 3 Ablesungen, also innerhalb 15 min. gewonnen; der Beginn der Ablesungen für beide Tiere erfolgte ebenfalls in einem Abstand von 25 min., sodass also 10 min. nach beendigter Beobachtung des einen Tieres das andere an die Reihe kam. 9 min. bezw. 4 min. nach der Ablesung der Normalzahlen wurde dem schwächern Kaninchen 0,02 g Morphin + 0,04 g Atropin, dem stärkeren 0,02 g Morphin in eine Ohrvene injiciert. Eine halbe Stunde, und später noch einmal, $1^3/_4$ Stunde nach erfolgter Einspritzung, wurden die Atmungsgrössen unter dem Einfluss der angewandten Mittel bestimmt.

Schwarzes Kaninchen von 1770 g, graues von 1820 g. Tracheotomie und Freilegen einer Ohrvene bei ersterem nachmittags 3 h 20 min., bei letzterem 3 h 45 min.

Schwarzes Kaninchen 1770 g.			Graues Kaninchen 1820 g		
4 h 15 m	4 h 20 m	4 h 25 m	4 h 40 m	4 h 45 m	4 h 50 m
120	150	150	330	300	300
120	160	140	310	280	290
140	160	170	290	320	310
150	120	150	300	300	270
180	160	140	320	280	300
90	150	120	290	310	270
140	140	110	330	280	250
330	140	180	270	290	280
170	130	120	300	300	320
120	130	180	330	330	280
1560	1440	1460	3070	2990	2870

Schwarzes Kaninchen

4 h 39 m 0,02 g Morphin + 0,04 g Atropin in die Ohrvene.

5 h 9 m	5 h 14 m	5 h 19 m
70	50	70
60	60	70
70	60	70
60	70	70
70	60	60
70	70	70
70	60	70
60	60	70
60	70	80
70	90	80
660	650	710

Graues Kaninchen

4 h 59 m 0,02 g Morphin in die Ohrvene.

5 h 29 m	5 h 34 m	5 h 39 m
90	80	70
70	80	80
80	70	80
80	80	70
80	90	90
70	90	90
80	80	70
100	90	80
80	80	90
80	80	100
810	820	820

Schwarzes Kaninchen

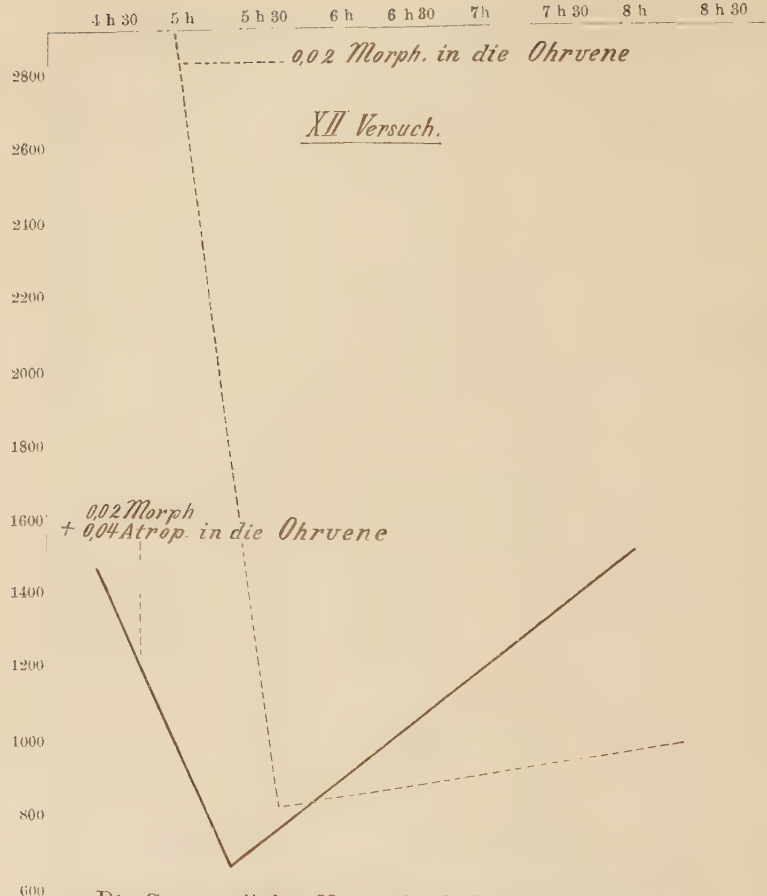
7 h 45 m	7 h 50 m	7 h 55 m
110	150	200
130	130	160
120	160	160
120	140	170
130	160	150
110	130	170
120	180	170
150	140	140
140	150	190
160	160	180
1290	1500	1690

Während der Ablesung der letzten Dekade wurden kleine Zuckungen der untern Extremitäten wahrgenommen.

Graues Kaninchen

8 h 5 m	8 h 10 m	8 h 15 m
110	120	60
90	90	90
110	110	120
80	90	90
90	110	110
90	110	110
80	90	100
80	110	110
90	100	140
80	70	140
900	1000	1070

Das Tier war vollkommen ruhig.



Die Curve soll den Unterschied der Atmungsgrössen beider Tiere erläutern; die ausgezogene Linie entspricht dem schwarzen, die gestrichelte dem grauen Kaninchen.

Ich fand nun: Die Wirkung des Morphins, auch wenn man eine stärkere Dosis Atropin anwendet, überwiegt in bezug auf die Beeinflussung der Atmungsgrösse. Indes wird diese nicht so sehr herabgesetzt bei gleichzeitiger Gabe von Morphin + Atropin, vorausgesetzt, dass

die gewählten Atropindosen nicht zu gross sind. Denn in diesem Falle wird die Wirkung des Morphins verstärkt (Versuch XI.) Dasselbe findet zunächst auch statt, wenn man statt direkt in die Arterien beide Gifte zusammen in die Venen injiciert: zur Wirkung des Morphins, welches das Centralorgan lähmt, kommt noch als Wirkung des Atropins die Lähmung der Lungenendigungen des Vagus. Die Wirkung des Atropins bei intravenöser Injektion soll noch weiter unten besprochen werden.

Aber die Wirkung des Morphins dauert bei weitem nicht so lange an, wenn gleichzeitig Atropin injiciert wurde, was am besten aus Versuch XII erhellt, aber auch aus den andern deutlich hervorgeht. Um die Wirkung des Atropins zu beschleunigen, wurde noch nachträglich Atropin injiciert, was denn auch, abgesehen, von den Fällen in denen zu starke Atropindosen genommen waren, wie in Versuch V und XI, regelmässig eine schnellere Steigerung der Atmungsgrösse erzeugte, die der anfangs beobachteten gleich kam, ja sie sogar noch überstieg. In Versuch IX konnte die Beobachtung nicht lange genug fortgesetzt werden. Wie lange die Wirkung des Morphins allein anhält, geht ganz klar aus Versuch XII hervor, in dem nach $1\frac{1}{2}$ Stunden die Atmungsgrösse eben den dritten Teil der anfänglichen erreicht hatte, wogegen auch ohne weitere Atropingabe, bei gleichzeitiger Injektion von Morphin + Atropin die Anfangsziffer bereits erreicht war.

Zur Erläuterung des Abfalls der Atmungsgrösse durch Morphin mit und ohne Zusatz von Atropin füge ich folgende Zahlen bei, welche den Abfall, von der niedrigsten Anfangsziffer zur niedrigsten Ziffer nach der Injektion gerechnet, in Procenten ausdrücken.

Versuch VI Morphin in die Carotis Abfall von 49%
„ V „ + Atropin in die Carotis „ „ 39%
„ VII „ + „ „ „ „ „ „ 29,6%
„ IX „ + „ „ „ „ „ „ 46%
„ X „ + „ „ „ „ „ „ 45%
„ XI „ + „ „ „ „ „ „ 62%
„ VIII „ + „ „ „ Vena jugularis
Abfall von 63%
„ XIIa „ + „ „ „ Ohrvene „ „ 55%
„ XIIb „ allein „ „ „ „ „ 72%

Auch überzeugte ich mich durch einige Versuche davon, dass der Blutdruck, der durch Morphin gesunken war, durch geringe Gaben Atropin eine bedeutende Steigerung erfuhr.

III. Atropin und Blutdruck.

XIII. Versuch.

Hund von 3750 g, nüchtern — ausser Wasser — seit dem Nachmittag vorher, erhält morgens 11 h 45 m 0,08 g Morphin subcutan. Nachmittags 4 h 30 m Freilegen der rechten Art. femoralis und einer linken Unterschenkelvene. Der Blutdruck wird vermittels physiologischer Cl-Na-Lösung auf ein Quecksilbermanometer übertragen. Der Hund verhält sich bei der Operation vollkommen ruhig.

5 h 4 m Blutdruck 98—116.

5 h 4 m 30 sec. 0,001 Atropin in die Vene — $^1/_4$ ccm 0,1% Atropinlösung + $^3/_4$ ccm Cl-Na-Lösung.

5 h 7 m Blutdruck 142 - 146. Thrombus in der Kanüle, Reinigen derselben.

5 h 19 m Blutdruck 136—142. 0,001 Atropin in die Vene.

Ehe aber eine Ablesung gemacht werden konnte, entstand ein Thrombus. Auch die andern Ablesungen hinderte die in kurzen Zwischenräumen auftretende Thrombenbildung.

XIV. Versuch.

Hund von 4880 g erhält, nüchtern seit 24 Stunden, morgens um 11 h 0,08 g Morphin subcutan. Nachmittags wird das Tier, welches vollkommen ruhig ist, präpariert, wie im vorigen Versuch beschrieben. Als Vermittlungsflüssigkeit wird diesmal eine 1%-ige Lösung von $NaHCO_3$ angewandt.

3 h 59 m Blutdruck 100—121.

Thrombus, Reinigen der Kanüle.

4 h 18 m 0,002 Atropin in dieUnterschenkelvene.

4 h 21 m Blutdruck 156—162.

Thrombus Nach Entfernung des Thrombus

Blutdruck 172—180. Thrombus.

Der Versuch wird abgebrochen.

XV. Versuch.

Hund von 7520 g, seit 24 Stunden nüchtern, erhielt abends 8 h 0,08 g Morphin, am folgenden Morgen 7 h ebenfalls 0,08 g Morphin. 10 h 45 m 0,16 g Morphin, alle Gaben subcutan. Nachmittags 4 h wurde die linke Arter. femoralis und eine rechte Unterschenkelvene freigelegt. Wiewohl das Tier bei der Operation keine Schmerzensäusserungen zu erkennen gab, war es noch zu unruhig, als dass ein gleichmässiger Blutdruck erwartet werden konnte. Daher wurde 4 h 15 m 0,08 Morphin in die Vene injiciert, worauf nach wenigen Minuten das Tier vollkommen sich beruhigt hatte.

4 h 35 m Blutdruck 110—146, gleich darauf 0,004 g Atropin in die Vene.

4 h 40 m Blutdruck 136—154.

4 h 43 m Blutdruck 150—160.

Thrombus, Reinigen der Kanüle.

4 h 57 m Blutdruck 140—160.

4 h 59 m 0,004 Atropin in die Vene.

5 h Thrombus, Reinigung der Kanüle.

5 h 25 m Blutdruck 150—170.

Das Tier ist vollständig ruhig, macht sehr tiefe Atemzüge.

Die Beobachtung Heubach's muss ich vollauf bestätigen. Da die Zahlen von selbst für sich reden, kann ich auf eine weitere Besprechung verzichten.

IV. Atropin bei durchschnittenen Vagi.

Zum Schluss wurde eine Versuchsreihe angestellt, die, wie die 4 ersten Versuche an Hunden, den direkten Einfluss des Atropins auf das Atmungscentrum nachweisen sollte, und zwar diesmal durch Ausschaltung der Vaguswirkung vermittels Durchschneidung der beiden Vagi. Dieses Eingriffes wegen nahm ich statt der Hunde Kaninchen, wiewohl die Empfindlichkeit derselben gegen Atropin bekanntermassen nur gering ist. Es wurde dabei folgenderweise verfahren: Nach der Tracheotomie und dem Freilegen der beiden Vagi wurde zunächst die normale Atmungsgrösse bestimmt, hierauf Morphin in eine Ohrvene injiciert, sodann erst der eine und nach 10 Minuten der andere Vagus durchtrennt und schliesslich in den beiden ersten Versuchen das Atropin intravenös, in den letzten subcutan beigebracht.

XVI. Versuch.

Kaninchen von 1920 g. Tracheotomie und Präparation der Vagi 10 h 40 m.

11 h	2450	
11 h 5 m	2480	
		Präparation einer Ohrvene.
11 h 11 m		0,03 Morphin in dieselbe injiciert.
11 h 15 m	1220	
11 h 20 m	1080	
11 h 25 m		Durchschneidung des r. Vagus.
11 h 29 m	1410	
11 h 34 m		Durchschneidung des l. Vagus.
11 h 36 m	1240	
11 h 41 m	1010	
11 h 47 m		0,01 Atropin in die Ohrvene injiciert.
11 h 48 m	900	Tier zuckt mehrfach
11 h 53 m	950	Einmalige Zuckung.
12 h 11 m	1260	
12 h 16 m	2500	Das Tier ist unruhig geworden.
12 h 27 m	2640	

Auf den Boden gesetzt, macht das Kaninchen Versuche, sich fortzubewegen.

XVII. Versuch. (vgl. die beigefügte Curve.)

Kaninchen von 2000 g. 2 h 40 m Tracheotomie und Präparation der Vagi.

3 h 10 m	2360	
3 h 16 m		0,03 Morphin in eine kurz vorher freigelegte Ohrvene injiciert.
3 h 20 m	1140	
3 h 25 m	1140	
3 h 30 m		Durchschneidung des r. Vagus.
3 h 32 m	1430	
3 h 37 m	1510	
3 h 43 m		Durchschneidung des l. Vagus.
3 h 50 m	1220	
4 h 5 m	1130	
4 h 10 m	1080	
4 h 17 m		0,005 Atropin in die Ohrvene.
4 h 20 m	860	Stossweises tiefes Einatmen 2-mal.
4 h 25 m	690	ebenso 5-mal.
4 h 45 m	960	

5 h	1340	
5 h 10 m	1510	
5 h 26 m	1660	
5 h 40 m	1620	

XVIII. Versuch (vgl. die beigefügte Curve).

Kaninchen von 1850 g, dem der r. Vagus schon früher durchschnitten *). Tracheotomie und Präparation des l. Vagus 2 h 35 m.

2 h 50 m	2690	
3 h 2 m		[Präparation einer Ohrvene] 0,03 Morphin in dieselbe injiciert.
3 h 10 m	1470	
3 h 15 m	1310	
3 h 21 m		Durchschneidung des l. Vagus.
3 h 27 m	1230	
3 h 40 m	1220	
3 h 47 m		0,002 Atropin subcutan.
3 h 50 m	1370	
3 h 55 m	1220	
4 h	1320	0,002 Atropin subcutan.
4 h 5 m		0,002 Atropin subcutan.
4 h 5 m	1500	
4 h 10 m	1460	
4 h 15 m	1370	
4 h 20 m		0,004 Atropin subcutan.
4 h 20 m	1580	
4 h 25 m	1410	
4 h 30 m	1660	
4 h 35 m	1680	
4 h 40 m		0,003 Atropin subcutan.
4 h 40 m	1730	
4 h 45 m	1740	
4 h 50 m	1860	
5 h	2000	
5 h 5 m	2070	
5 h 10 m	2240	
5 h 21 m	2220	

*) Vor mehrern Monaten behufs eines Versuchs in der Vorlesung, nicht wieder zusammengewachsen, wie die Sektion ergab.

XIX. Versuch.

Kaninchen von 1350 g. Tracheotomie, Freilegen der Vagi 2 h 25 m.

		Praeparation einer Ohrvene.
2 h 46 m		0,025 Morphin in dieselbe.
2 h 50 m	820	
2 h 55 m	840	
3 h		Durchschneidung des l. Vagus
3 h 5 m	1090	
3 h 10 m	1130	
3 h 15 m		Durchschneidung des r. Vagus. Tiefes, stossweises Einatmen.
3 h 30 m		0,002 Atropin subcutan.
3 h 38 m	580	Ruhiges Atmen.
3 h 43 m		0,002 Atropin subcutan.
3 h 43 m	630	
3 h 48 m	640	
3 h 54 m		0,004 Atropin subcutan.
4 h	620	
4 h 5 m	600	
4 h 15 m	720	
4 h 24 m		0,003 Atropin subcutan.
4 h 25 m	700	
4 h 40 m	760	
4 h 48 m		0,003 Atropin subcutan.
4 h 55 m	710	
5 h 13 m	810	
6 h 5 m	1650	
6 h 10 m	1790	
6 h 20 m	1760	
6 h 25 m	1740	

Es sei an dieser Stelle konstatiert, dass der nach der Vagusdurchschneidung auftretende krampfhafte Atmungstypus nach der Darreichung des Atropins verschwand.

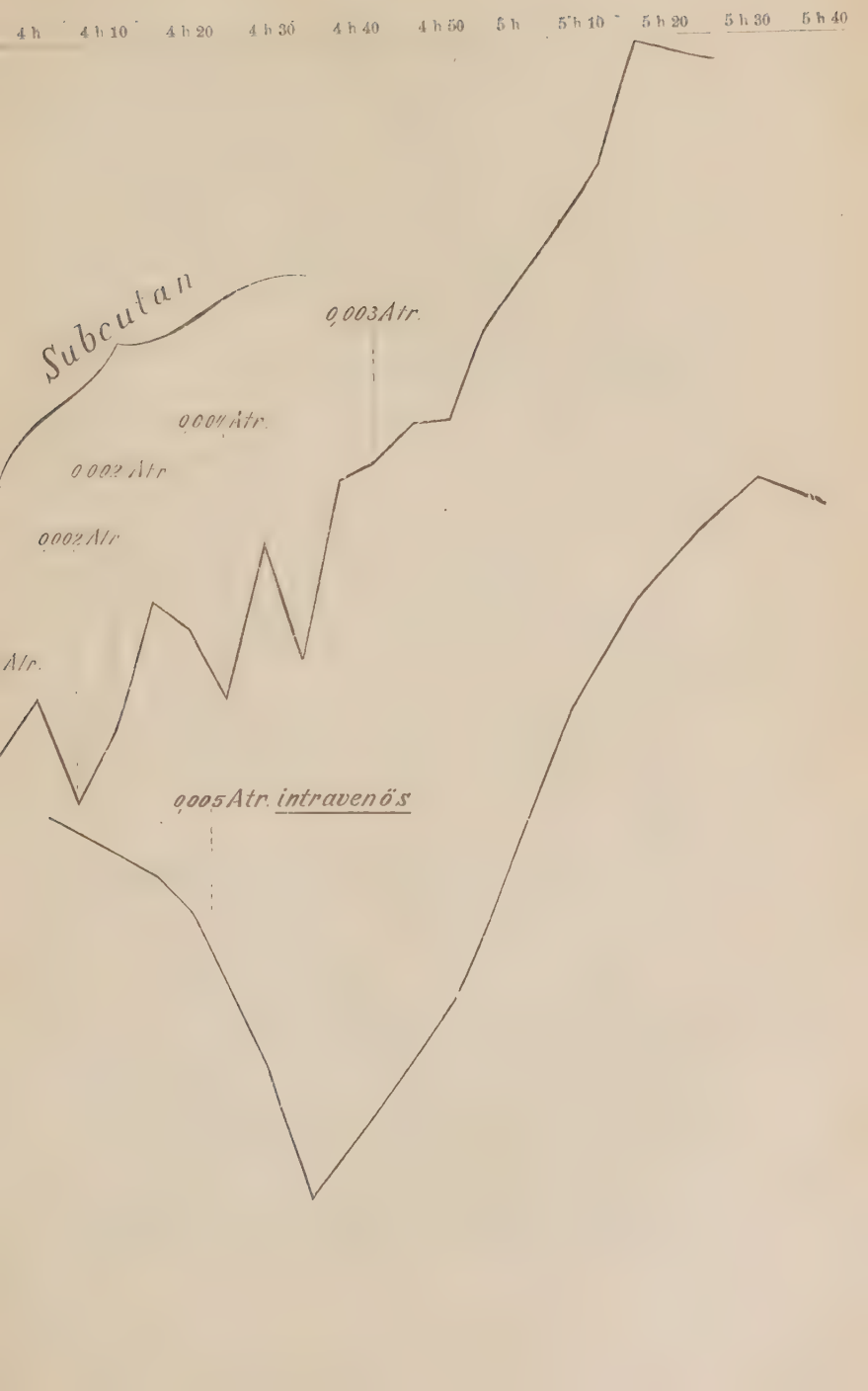
Fassen wir nun das Ergebnis der letzten Versuchsreihe zusammen, so finden wir folgendes:

Nach Durchschneidung eines Vagus hob sich die durch das Morphin herabgedrückte Atemgrösse, sank aber wieder nach Durchschneidung des andern Vagus.

Wurde nun, wie in den beiden ersten Versuchen das Atropin schnell in eine Vene injiciert, so wurde durch den intensiven Reiz des Atropins auf das Atmungscentrum ein krampfartiges Atmen ausgelöst, und die Atmungsgrösse sank für den Augenblick, um sich aber gleich darauf zu heben. Sehr schlagend zeigte sich hier der Unterschied in der Wirkung, wenn das Atropin mit einem Mal ins Blut kam, oder nur langsam Dort sehen wir zuerst einen Abfall eintreten, hier, wo das Atropin in den Lymphbahnen verdünnt an das Atmungscentrum gelangt, ist die wiederholte Steigerung sehr deutlich. Den Unterschied in dem Erfolg der beiden Injektionsarten zeigt die nebenstehende Curve (S. 65). Sie erläutert aber auch die längst bekannte, aber nicht von allen Autoren gewürdigte Thatsache, dass die Wirkung eines Mittels eine ganz andere ist, wenn man dasselbe in vorsichtigem Masse gibt, als wenn man es in voller Ueberflutung dem Organismus einverleibt. Schon der Vergleich mit dem bestgekannten unserer Erregungsmittel, dem Weingeist, hätte zur Vermeidung von Fehlern führen müssen; jedermann weiss, dass kleine Mengen Weingeist erregen, dass grosse lähmen.

Es geht somit auch aus diesen Versuchen klar hervor, dass das Atropin einen direkten Reiz auf das Atmungscentrum ausübt. Diese Thatsache ist in derselben Weise bereits durch die Untersuchungen v. Bezold's[1]) und Bloebaum's, freilich nur für die Atemfrequenz gefunden worden; sie gilt also auch für die Atemgrösse.

[1]) v. Bezold und Bloebaum, Über d. physiolog. Wirkungen des schwefelsauren Atropins. Untersuchungen aus d. phys. Laborat. Würzburg I. 1876.


4 h
4 h 10
4 h 20
4 h 30
4 h 40
4 h 50
5 h
5 h 10
5 h 20
5 h 30
5 h 40
Subcutan
0,003 Atr.
0,004 Atr.
0,002 Atr.
0,002 Atr.
Atr.
0,005 Atr. intravenös

Ich bemerke ausdrücklich, dass es mir bei allen meinen Versuchen ferngelegen hat, „antidotarische“ Studien zu machen. Ich habe nur untersuchen wollen, ob dem Atropin die von einigen Forschern behaupteten, von andern wieder geleugneten günstigen Einwirkungen auf Herz- und Atemthätigkeit zukämen oder nicht.

Nach meinen Referaten über die Untersuchungen in der Frage des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin, sowie nach dem Ergebnis meiner Experimente darf ich an folgendem Satze festhalten:

Es ergiebt sich aus den Tierversuchen die Möglichkeit, dass Atropin in mässigen Gaben bei der Morphinvergiftnng des Menschen von Wert ist, indem Herz-, Atem- und Gehirnfunktionen, welche beim Menschen, wie beim Tier schwerdarnieder liegen, bei letzterem durch dasselbe gehoben werden.

Inwieweit sich diese theoretische Deduktion in der Praxis bewahrheitet, darüber möge die folgende Besprechung klinischer Beobachtungen Auskunft geben.

Bei der grossen Zahl der einschlägigen Fälle kann ich mich begreiflicher Weise nur darauf beschränken, die wichtigsten anzuführen und zu erörtern.

Ich beginne [1]) mit den Beobachtungen von Johnstohn, dem in seiner Stellung als Chef des chinesischen Hospitals in Shanghai wohl die meisten Opium vergiftungen zu Gesicht gekommen und demgemäss auch ein Urteil über zweckmässige Behandlung derselben

[1]) Die Fälle bis zum Jahre 1867 sind von Frommhold (l. c) und von Baum (l. c.) in kurzer Skizzierung angeführt.

zugestanden werden muss. Johnston [1]) veröffentlichte 17 Fälle von schweren Opiumvergiftungen, von denen in 11 unter Atropinbehandlung das Leben erhalten wurde. Damit der Leser sich ein Urteil über den Verlauf derselben bilden kann, gebe ich sie in kurzem Auszug wieder.

1. Frau, 30 J., nahm 11 h M [2]) 4 Drachmen (= 15,0) Opiumextrakt, bald darauf tiefes Coma, Umherführen unmöglich, Pupillen aufs äusserste kontrahiert, Lippen, Lider, Nase cyanotisch; Respiration 14, stertorös, Puls 110, sehr schwach; Magenpumpe. 11 h 30 M $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin subcutan. 12 h 30 N Pupillen etwas weiter, Puls schwächer. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin; Kaffee und Brandy per rectum. 3 h N Puls 140, Resp. 10, ruhig; Gesicht gerötet, Pupillen weit; Extremitäten kalt, deshalb heisse Krüge. 5 h N Puls 115; Resp. 10, langsam und regelmässig, Haut warm, ruhiger Schlaf. 6 h N Noch Schlaf, imstande aufgerichtet zu schlucken. Geheilt entlassen folgd. Tag.

2. Mann, 23 J., 3 Drachmen (= 10,25) Opiumextrakt 6 h M. Status 1 h N: Tiefes Coma, keine Reaktion auf Eiswasserdouche. Pupillen sehr eng, Cornea unempfindlich; Puls 120, schwach; Resp. 14, stertorös. Magenpumpe. 1 h 30 N $^1/_2$ Gran (= 0,03 Atropin. 3 h N Puls sehr schwach 130; Resp. erschwert, zeitweilig künstl. Atmung. Kaffee, Salmiakgeist per rectum. 6 h N Puls 120, Resp. 12, Lippen und Lider noch cyanotisch. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. 7 h 30 N Puls 100; Resp. 9, langsam und regelmässig, Cornea reagiert. 8 h 30 N ruhiger Schlaf, 10 h N noch sehr schläfrig, kann geweckt werden. Stündlich Kaffee. 2 h M Vollständig bei Bewusstsein. Müdigkeit, Doppelsehen. Entlassen am folgd. Tag.

3) Mann, 24 J., 1 $^1/_2$ Dr. (= 5,62) Opiumextrakt. 11 h M. Status 2 h 30 N: Tiefes Coma, Umherführen unmöglich; Puls 100, schwach; Resp. 12 stertorös. Magenpumpe; Kaffee und Salmi-

---

[1]) Medical Times and Gazette 1872. Septemb. 7. p. 268 f. und 1873 Febr. 15. p. 175 f.

[2]) Die Zeit von 12 h Mitternacht bis 12 h Mittag ist mit M, der Rest mit N bezeichnet.

akgeist in den Magen geschüttet. 3 h N $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Senfblätter. 5 h N Puls klein und schwach 115, Resp. 10; Pupillen etwas weiter, noch tiefes Coma, indes Atmung ruhiger, Lippen blühender. 8 h 30 N Puls sehr schwach, Atmen erschwerter, Extremitäten kalt. Kaffee, Brandy per rectum, heisse Krüge. 9 h 30 N $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin 10 h 30 N Puls 100, kräftiger, Gesicht gerötet, Pupillen weit. Resp. ruhig. 11 h 30 N Schlaf; Atmen langsam und regelmässig. 1 h M Bei Bewusstsein, kann schlucken, stündlich Kaffee. Geheilt entlassen am folgend. Tag.

4) Frau, 22 J., 3 Dr. (= 10,25) Opiumextrakt 9 h M. Status 12 h N: Teilweises Coma, kann umhergeführt werden, Pupillen etwas enge, Puls regelmässig, Resp. etwas stertorös, 16. Emeticum von Erfolg, Umherführen. 1 h N tiefes Coma, Pupillen sehr eng, Puls 102, schwach; Resp. stertorös. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Wärme; Kaffee, Salmiakgeist per rectum. 3 h 30 N Pupillen wenig weit; Resp. besser. 4 h 30 N. Puls sehr schwach; Cyanose von Lippen und Lidern. $^1/_3$ Gran (= 0,02) Atropin. 6 h N: Haut warm, Gesicht gerötet, Pupillen weit, Puls 100; Resp. 10; fester Schlaf. 8 h N. Lippen blühend; Puls 100; Resp. 12. 10 h N spricht, aber noch sehr schläfrig. Stündl. Kaffee. Geheilt entlassen am nächsten Tage.

5) Mann, 24 J., 2 Dr. (= 7,5) Opiumextrakt. 5 h N. Status 7 h N: Kann sprechen und gehen, obwohl sehr schläfrig. Resp. normal, Puls 84, Pupillen etwas kontrahiert. Emeticum von Erfolg. Umherführen. 8 h 30 N Vollständiges Coma, Bewegen unmöglich, Pupillen sehr eng. Resp. schwach und stertorös. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. 9 h 30 N Puls sehr schwach; Wärme Kaffee und Brandy per rectum. 10 h 30 N Puls 124, sehr schwach; Resp. etwas stertorös. $^1/_3$ Gran (= 0,02) Atropin; Salmiakgeist, Kaffee per rectum, 12 h M Haut warm, Gesicht gerötet, Lippen blühend; Puls 100, Resp. 9, langsam. 1 h M ruhiger Schlaf. 3 h M etwas bei Bewusstsein, schluckt Kaffee. 5 h M Wach und ganz bei Bewusstsein. Nachmittags geheilt entlassen.

6) Frau, 29 J., 2 Dr. (= 7,5) Opiumextrakt 5 h N. Status 8 h N: Teilweises Coma, Pupillen enge; Resp. 20, stertorös,

Lippen etwas cyanotisch, Puls 100. Magenpumpe, kalte Douche, Umherführen. 9 h N. Tiefes Coma, Pupillen fest kontrahiert; Cyanose; Resp. schwach und stertorös, Puls schwach. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Kaffee und Salmiakgeist per rectum. 10 h 30 N Puls 120, schwach; Resp. 12, etwas stertorös; Lippen noch cyanotisch. 11 h N $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin. 12 h M Pupillen weit, Gesicht gerötet, Lippen blühender; Puls 100; Resp. 10, langsam und regelmässig; ruhiger Schlaf. 1 h M Cornea reagiert; Puls 90, Resp. 12. 2 h M Pat. kann aufgerichtet werden und Kaffee schlucken. Geheilt entlassen am folgd. Tag.

7) Mann, 28 J., 1 Dr. (= 3,75) Opiumextrakt 5 h N. Status 8 h N: Betäubung (state of torpor), aus der Pat. aufgemuntert werden kann; Pupillen klein, Gesicht bleich, Puls schwach und unregelmässig; Resp. etwas stertorös. Emeticum ohne Erfolg, Magenpumpe. 8 h 30 N $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin, Umherführen. 10 h 30 N Tiefes Coma; Puls 120, sehr schwach, Pupillen fest kontrahiert. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Kaffee per rectum. 11 h 30 N Pupillen etwas weit, Haut warm, Gesicht gerötet, Resp. 12, langsam. 1 h M Lippen blühend; Puls 90, kräftiger; Resp. 12; etwas bei Bewusstsein, ruhiger Schlaf. Stdl. Kaffee. Am Abend desselben Tages geheilt entlassen.

8) Frau, 23 J., 4 Dr. (= 15,0) Opiumextrakt 6 h N. Status 8 h 30 N: Tiefes Coma, Pupillen eng, Cornea kaum reagierend, Lippen cyanotisch, Resp. schwach und stertorös, 14; Puls 100, schwach. Magenpumpe, $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. 11 h 30 N. Noch tiefes Coma, Puls 120, Resp. 14. $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin; Salmiakgeist und Kaffee per rectum. 1 h M Puls 110, Resp. 12, Haut warm, Gesicht gerötet, Pupillen weit. Zweistündiger ruhiger Schlaf. Resp. 7—10. 4 h 30 M. Etwas bei Bewusstsein, imstande zu schlucken. 6 h M Nimmt Nahrung zu sich und sitzt aufrecht. Nachmittags geheilt entlassen.

9) Mann, 28 J., 2 Dr. (= 7,5) Opiumextrakt 12 h N. Status 7 h N.: Pupillen eng, Puls 80, Resp. 12, etwas stertorös sehr schläfrig, kann kaum bewegt werden. Emeticum von Erfolg; Umherführen. 8 h N Tiefes Coma, Pupillen fest kontrahiert, Cornea schwach reagierend; Puls 120, schwach und unregelmässig: Resp. schwach und stertorös. Kalte Douche ohne

geringsten Erfolg; heisse Tücher. 8 h 30 N $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Zeitweilig künstliche Atmung. 10 h 30 Noch tiefes Coma, Pupillen etwas weiter, Resp. noch erschwert. $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin. 12 h M Gesicht gerötet, Haut warm, Pupillen weit, Puls 110, Resp. 10, langsam; ruhiger Schlaf bis 4 h 30 M. Bei Bewusstsein; Gliederschmerzen, Mattigkeit. Am Nachmittag geheilt entlassen.

10) Frau, 37 J., $1^1/_2$ Dr. (= 5,62) Opiumextrakt 4 h 30 N. Status 6 h N: Bei Bewusstsein; Pupillen, Puls, Resp. normal. Emeticum von Erfolg. 7 h 30 — 11 h N Umherführen; Zunahme der Schläfrigkeit, Pupillen enger. 1 h 30 M Coma, Pupillen fest kontrahiert; Puls schwach, 120; Resp. stertorös. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Senfblätter; Brandy per rectum. 3 h M Puls 100, Resp. 12, ruhiger Schlaf. 5 h M Kann aus dem Schlaf geweckt werden. 9 h M Ganz bei Bewusstsein, nimmt Nahrung zu sich. Geheilt entlassen am Abend desselben Tages.

11) Mann, 31 J., 4 Dr. (= 15,0) Opiumextrakt 6 h N. Status 8 h 15 N: Kann gehen, giebt Antwort; Pupillen etwas kontrahiert. Emeticum ohne Erfolg, Magenpumpe, Herumführen. 9 h 30 N Zunahme des Coma, kalte Douche ohne Wirkung 10 h N $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Tiefes Coma; Resp. stertorös; Puls schwach und unregelmässig. 11 h 30 N Pupillen etwas weiter. $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin. 1 h M Pupillen weit, Gesicht gerötet, Haut warm; Puls 100, Resp. 10, langsam; ruhiger Schlaf. 3 h M Resp. 12, langsam. 5 h M Noch sehr schläfrig, kann aufgerichtet werden und Kaffee schlucken. 7 h M Müdigkeit. Geheilt entlassen am Abend.

12) Mann, 37 J., 3 Dr. (= 10,25) Opiumextrakt 8 h N. Status 11 h N: Tiefstes Coma, Pupillen fest kontrahiert, Resp. stertorös und schwach; Puls schwach, unregelmässig, 124. Cornea reaktionslos; Cyanose der Lippen und Nase. Magenpumpe, 3 Drachmen Ammoniakspiritus eingeschüttet. Kaffe und Salmiakgeist per rectum. 1 h 30 M Noch tiefes Coma, Puls schwach und aussetzend. $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin. Sinapismen. 3 h 30 M Gesicht etwas gerötet; Pupillen weit; Puls 130, sehr schwach und aussetzend. Brandy per rectum. 6 h M Resp. er-

schwert und beschleunigt, Puls sehr schwach; $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin. 9 h M Resp. langsamer, Puls noch sehr schwach. Kann aufgerichtet werden, schluckt etwas „spirit sal volatile“ und Kaffee. 12 h N Resp langsam und etwas stertorös, Puls sehr schwach, fast unfühlbar. Senf blätter, Brandy per rectum. 2 h N Puls unfühlbar. 5 h N Tod.

13) Mädchen. 16 J., 10 Dr. (= 37,5) Opiumextrakt 12 h N. Status 6 h 45 N: Tiefes Coma, Pupillen fest kontrahiert, Resp. stertorös; Puls schwach und unregelmässig. Rasseln auf der Brust. Magenpumpe; $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. 7 h 45 N Puls fast unfühlbar; eine reichliche Menge schaumiger Flüssigkeit mit arteriellem Blut gemischt kommt aus der Nase. 9 h N Tod.

14) Mann, 38 J., 3 Dr. (= 10,25) Opiumextrakt 10 h M. Status 3 h N: Coma, Pupillen fest kontrahiert; Resp. stertorös, Puls schwach und unregelmässig. Magenpumpe, $^1/_4$ Gran (= 0,015) Atropin. 4 h 30 N Plötzlich werden die Pupillen weit, Resp. jagend und unregelmässig, Puls unfühlbar. 5 h 30 N Tod.

15) Frau, 17 J., Zeit und Dosis? Status 10 h 45 N: Tiefstes Coma, Puls 130; Resp. schwach und stertorös. $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. Künstl. Atmung ohne Erfolg. 2 h M Tod.

16) Frau, 36 J., 2 Dr. (= 7,5) Opiumextrakt 8 h M. Status 1 h 20 N: Sehr schläfrig, kann aber gehen. Pupillen kontrahiert; Puls 80; Resp. 11, stertorös. Emeticum von Erfolg, Umherführen. 2 h 30 N Tiefes Coma; kalte Douche wirkungslos. 3 h N $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin. 4 h N Gesicht etwas gerötet, Pupillen wenig weit. 5 h N Krämpfe an den Extremitäten und im Gesicht. 5 h 30 N Tod.

17) Frau, 27 J., $^1/_2$ Unze (= 15,0) Opiumextrakt 9 h 30 M. Status 11 h 45 M. Teilweises Coma; Pat. weigert sich zu schlucken, wehrt sich gegen die Einführung der Magensonde; Entleerung des Magens. 12 h N $^1/_2$ Gran (= 0,03) Atropin; tiefes Coma, Resp. stertorös; Puls klein, schnell. Lippen und Nase cyanotisch. 3 h N Krämpfe. Tod.

Nach Johnston erfolgte der Tod in den letzten 6 Fällen: an Erschöpfung, Hirnapoplexie, cerebral effusion, Erschöpfung, die beiden letzten an Convulsionen.

Johnston bemerkt zu seinen Fällen folgendes:

„Die gewöhnlich injicierte Quantität war $^1/_2$ Gran (= 0,03g) und seine Wirkung war, dass im Zeitraum von 10 — 20 Minuten die Pupillen sich langsam zu erweitern begannen und nach einer Stunde oder mehr das Gesicht Farbe bekam, die Atmung ruhig wurde, den stertorösen Charakter verlor, der Puls kräftig wurde. In 2 Stunden war die volle Wirkung des Mittels deutlich sichtbar: Pupillen weit, Antlitz gerötet, Haut warm, Atmen ruhig und langsam, der Puls weniger frequent und stärker, ferner ruhiger Schlaf, woraus der Patient nach 3 oder 4 Stunden leicht zu erwecken war. . . . . .

Während der letzten 7 Jahre habe ich 300 Fälle von Opiumvergiftung in meinem Hospital beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle, wenn der Patient 1 oder 2 Stunden nach der Aufnahme des Giftes gebracht wurde, war die gewöhnliche Behandlung von Erfolg begleitet: Brechmittel, Magenpumpe (wenn nötig), kalte Douche, Umherführen des Patienten, Reizmittel und Kaffee. Aber in schlimmen Fällen, wenn der unglückliche Patient bewusstlos und unempfindlich gegen Elektricität kalte Douche und künstliche Atmung war, waren die Heilmittel meist nutzlos, und der unglückliche Selbstmörder starb. Im Juli 1869 injicierte ich zuerst subcutan Atropin in einem sehr schweren Fall von Opiumvergiftung, und obgleich es nicht gelang, den Patienten zu retten, war ich von seiner Wirkung so überrascht, dass ich weitere Versuche damit zu machen beschloss. Die Klasse von Fällen, in welchen die wunderbare Macht (wonderful power) des Atropins als Gegengift besonders deutlich zu Tage tritt, ist, wo tiefe Bewusstlosigkeit besteht, und für einen solchen Fall kenne ich kein anderes Heilmittel. Man mag versuchen, den Patienten umherzuschleppen, kalte Douche zu gebrauchen, unverdrossen künstliche Atmung vorzunehmen, Reizmittel jeder Art zu geben, alles vergeblich — der Patient ist und bleibt comatös. Man wende Atropin an, und seine Wirkung ist wunderbar. Die Pupillen erweitern sich, das Antlitz rötet sich, die Respiration verliert ihren stertorösen Charakter, wird langsam und ruhig, der Puls langsam und

kräftig, der Patient schläft friedlich für mehrere Stunden und wacht mit Bewusstsein auf. Ich habe gesagt, dass alle mitgeteilten Fälle, in welchen Atropin angewandt wurde, von schwerer Art waren, und dass die Behandlung mit Brechmitteln in mildern Fällen gewöhnlich von Erfolg war, aber manchmal habe ich sehr ungünstige Wendungen plötzlich eintreten sehen, selbst in mildesten Fällen von Opiumvergiftungen, sodass ich zum Entschluss gekommen bin, wenn immer kontrahierte Pupillen und grosse Schläfrigkeit nach Entleerung des Magens und Umherführen des Patienten besteht, eine kleine Dosis Atropin anzuwenden, um den Organismus unter seinen Einfluss zu bringen. Ich bemerke, dass ich in keinem Falle irgend welche schlechte Wirkung auf subcutane Injektion des Atropins bemerkt habe. Nachdem sich die Patienten erholt haben, klagen sie über grosse Müdigkeit, Trockenheit der Kehle, Doppelsehen etc., aber gewöhnlich erholen sie sich von diesen Symptomen sehr schnell."

Johnston empfiehlt daher das Atropin aufs angelegentlichste für schwere Fälle, in denen bei „sonst wenig angegriffenem Aussehen" die Pupillen sehr enge sind, ferner auf kalte Douchen keine Reaktion erfolgt. Für letztere Fälle ist seine Behandlung: „Den Patienten in horizontale Lage bringen, Atropin injicieren und, wenn nötig durch künstliche Atmung unterstützen; und in Fällen von Erschöpfung die Cirkulationsverhältnisse durch Wärme, Gegenreize (conterirritations) an den Gliedern und durch Reizmittel, wie Kaffee, Salmiak, Branntwein etc. heben." Dagegen „ist es schädlich, die Kranken umherzuführen, da dies nur die Erschöpfung, die grösste Gefahr der Opiumvergiftung, beschleunige."

Gegen diese „enthusiastische" Befürwortung des Atropins bei Morphinvergiftung wenden die Gegner des Antagonismus, insbesondere Lenhartz [1]), ein, dass noch

[1]) Lenhartz, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XL.

andere Heilmittel in Anwendung gekommen. Dem steht Johnston's Äusserung gegenüber, dass er vor der Anwendung des Atropins, obwohl er die anderen Heilmittel doch auch benutzt hat, immer einen unglücklichen Ausgang zu verzeichnen hatte. Wenn es nun weiterhin in einigen Fällen nicht gelungen ist, durch Atropinbehandlung das Leben zu erhalten, so beweist dies noch nichts gegen die Zweckmässigkeit des Atropins überhaupt. Mit Johnston's Erklärungen — dies hebt Lenhartz [1]) mit Recht hervor — für die Todesfälle können auch wir uns nicht zufrieden geben, da wir nicht erfahren, ob sie anatomisch bestätigt sind." Wir erfahren aber leider auch nicht, ob nicht die betreffenden Personen sonst wie mit Fehlern und Krankheiten behaftet waren, die eine mehr oder weniger verringerte Widerstandsfähigkeit bedingten.

Ausser Johnston ist Wood [2]) ein eifriger Verfechter des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Er sagt:

„Der [3]) medicinische Wert des Atropins bei Opiumvergiftung ist meiner Meinung nach eine vollkommen feststehende Thatsache."

Von den 5 Fällen, welche er berichtet, führe ich 2 an, in denen nur Atropin zur Anwendung gelangte [4]).

„Fall 3) Ein junger Mann hatte irrtümlicherweise, als er zu Bett ging 6 Gran (= 0,36) essigsaures Morphin und 3 Gran (= 0,18) Opium genommen. Gegen 5 Uhr des nächsten Morgens fand ihn der Arzt in tiefem Coma, aus dem der Patient nicht

---

[1]) l. c. p. 593.
[2]) Wood, The Americ. Journal of the Medic. Sciences 1873. Bd. 65.
[3]) l. c. p. 337.
[4]) l. c. p. 339.

aufgeweckt werden konnte. Ohne irgend welche andere Medikation wurde dem Patienten in geteilten Dosen binnen $1^1/_2$ Stunden $2^1/_2$ Theelöffel (ca. 10 g) der officinellen Belladonnatinctur verabreicht. Eine Stunde darauf war der Patient halb bei Bewusstsein, nach 4 Stunden vollständig. Er war bald wieder gesund.

Fall 5). 33jähriger Mann nahm gegen heftige Schmerzen $^1/_2$ Unze (= 15,0) Opiumtinctur von unbekannter Stärke. Eine Stunde darauf wurde er vom Arzte besucht und erhielt, da er noch Schmerzen hatte, $^1/_4$ Gran (= 0,015) Morphin auf einmal subcutan, welche Gabe nach 10 Minuten wiederholt wurde. Fast augenblicklich fiel Patient in einen guten Schlaf; und einige Stunden später wurde der Arzt zurückgerufen. Die Pupillen waren zu dieser Zeit fest kontrahiert, der Puls sehr schwach, 150 in der Minute, die Respiration fast aufgehoben, sodass es nötig war, das Gesicht fortwährend mit kaltem Wasser zu bespritzen oder heftig den Patienten zu schütteln, um ihn zum Atmen zu bringen. Es war fast unmöglich, ihn aufzuwecken. 1 Gran (= 0,06) Belladonnaextrakt wurde alle 20 Minuten gegeben und 2 Gran (= 0,12) auf einmal injiciert; und so bekam er in den nächsten 3 Stunden 6—8 Gran (= 0,36—0,48) Belladonnaextrakt. Nach dieser Zeit wurden die Pupillen weiter, die Atmung wurde weniger frequent und regelmässig, und man konnte den Patienten leichter aufwecken. Von da an genas der Patient ohne weitere Behandlung. Erbrechen trat nicht auf."

Wenn auch in diesen Fällen keine unbedingt lebensgefährliche Vergiftung vorgelegen haben mag, so beweisen sie doch, wie ausgezeichnet sich die Atropinbehandlung bei Morphinvergiftung bewährt.

Dasselbe beweist auch die Statistik von Curtis T. Smith [1]):

„Unter 74 von Smith gesammelten Opiumvergiftungen,

[1]) [Opium versus Belladonna, Philadelph Med. and Surg. Report. Nr. 14. p. 381, Nr. 21. p. 1401] citiert nach Virchow und Hirsch, Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medicin. 1874 I. p. 503.

bei denen Belladonna in Anwendung kam, starben nur 4, entsprechend 5,5 %, während von 11 ohne Belladonna behandelten 3 zu Grunde gingen (ca. 27,3 %). In 30 Fälien war Belladonna das einzige Medikament, in 15 war es bei der gemischten Behandlung offenbar von Bedeutung für den günstigen Ausgang, in 6 blieb es ohne jede Wirkung; in den übrigen 23 war die Behandlung so kompliciert, dass man über den Wert des Antidots kein sicheres Urteil geben kann."

Besondere Beachtung verdient Kobert's [1]) Fall, den ich nur im Auszug, zum Teil in Kobert's eignen Worten anführe.

Einem Mann, der in der Halle'schen Klinik einen Patienten besucht hatte, wurde es plötzlich schlecht; er teilte dies dem Portier mit und hatte noch gerade Zeit zu sagen, dass er vor Jahren an Epilepsie gelitten — da fiel er bewusstlos zur Erde. Der Portier legte ihn in ein Nebenzimmer und fand ihn nach einer Stunde dunkelblau aussehend, mit blutigem Schaum vor Mund und Nase, röchelnd. 5 h 30 N nahm Kobert folgenden Befund auf.

Grosse, kräftig gebaute Mannsperson, subnormale Temperatur, dunkelcyanotische Farbe, starkes Trachealrasseln, bei Exspiration einige rötliche Schaumblasen im Munde. Resp. 8; Puls ca. 40 an der Radicalis noch fühlbar, ohne jede Reaktion, Pupillen enorm eng, Herztöne deutlich hörbar, aber alle unrein und sehr unregelmässig. Auf der Brust beginnendes Lungenödem. Diagnose: Opiumvergiftung. Sofort 0,001 Atropin und künstliche Respiration (manuelle Compression des Thorax) ohne Wirkung. 5 h 45 N wird der Kranke in ein warmes Zimmer gebracht und bei genauer Untersuchung werden mehrere frische rote und blaue Flecke augenscheinlich von frischen subcut. Injektionen herrührend gefunden. An zahllosen Körperstellen finden sich chwielige Narben augenscheinlich von frühern Injektionsstellen herrührend. Temperatur in ano 36,2. Gegen 6 h N 0,01 Atropin, künstl. Respiration wird fortgesetzt., Zunge hervorgezogen.

[1]) Allgem. med. Central-Zeitung 1880 Nr. 8.

6 h 15 N Cyanose verschwunden, Pupillen noch enge, Herztöne regelmässig ca. 40. Im Verlauf der nächsten 20 Min. nochmals 0.01 Atropin injiciert, künstl. Resp fortgesetzt. 6 h 45 N Pupillen normal weit. Puls 60. 7 h N Kein Trachealrasseln mehr, Resp. noch erschwert. 7 h 45 N Künstl. Resp. wird aufgegeben. Faradisation des phrenicus. 8 h N Pupillen fast ad maximum erweitert. Herztöne frei von Geräuschen, 80. Noch Coma. 10 h 30 N Pat. öffnet die Augen. 11 h N Noch Coma, reagiert bei Reizung der Gesichtsmuskeln mit Abwehrbewegungen der linken Hand. 12 h M. Reagiert auf lautes Anrufen. 4 h M. Bei Bewusstsein. 6 h M Pat. spricht zum ersten Mal völlig klar. 7 h M Pat. will entlassen werden. Pupillen nicht mehr erweitert; Puls, Resp. normal. 8 h M. Pat. nimmt Nahrung zu sich. Urin reduciert, wie auch eine in der Nacht per Catheter entnommene Menge Fehling'sche Lösung. 9 h. Leichtes Kribbeln in Finger und Zehen. 10 h M. Mässige Pupillenerweiterung, keine Pulsbeschleunigung Da Pat. des Kribbelns wegen nicht gut gehen kann, wird er mittags nach Hause gefahren. 4 Tage lang Heiserkeit und Sehstörung, das Kribbeln schwand am zweiten, die Mydriasis am 4 Tage.

Pat. war früher Morphiophage; will seit 2—3 Jahren dem Genuss entsagt haben, und hatte an jenem Tage vermutlich 6 Spritzen einer 4%-igen Morphinlösung sich injiciert. Kobert fügt hinzu:

„Ich kann mir nicht denken, dass Pat. ohne die Atropininjection länger, als bis 10 Uhr Abends gelebt hätte."

Diese Beobachtung will Lenhartz nicht als beweisend für den Antagonismus ansehen, weil er bezweifelt, dass dem Kranken „das[1]) einst so sympathische Gift nach 2—3 jähriger Abstinenz ebenso schädlich sein würde, als einem völlig intakten Individuum."

Indessen wird jeder zugeben müssen, dass es sich hier, gleichgiltig, ob der Betreffende an den Gebrauch gewöhnt war oder nicht, um eine Morphinvergiftung

[1]) Lenhartz, l c.

acutester und schwerster Art handelte, und dass die vorhandenen Symptome so bedenklich waren, wie man sie sich nur vorstellen kann.

Auch folgender Fall von Semtschenko[1]) ist bemerkenswert:

Ein Mädchen von 8 Monaten erhielt 0.3 Pulv. Dover und schlief sofort ein 9 h vormittags. Um 10 h 15 Bewusstlosigkeit, Puls 112, Resp. 11—14. Um 12 h wurde erst die Vergiftung erkannt. Man gab Ricinus, Klysma, warme Bäder, kalte Uebergiessungen, künstl. Resp. Um 4 h durch die verschiedensten Reizmittel nur sehr geringe Reflexe zu erzielen. Schlucken schlecht. Pupillen äusserst eng. 10—14 Respirationen, auf der Brust viel Rasseln, Körper kühl, Gesicht rot, Arme und Beine blaurot, nicht kalt, Puls 98—110, klein, arhythmisch. Seit der Nacht kein Stuhl, kein Urin. 0,3 Ipecac. wirken nicht, nun Atrop. sulf. 0,06 : 8,0 ein Tropfen, nach 30 Minuten noch einer, jetzt werden die Pupillen weiter, Atem tiefer und schneller, 18—25, Puls kräftiger, 127, noch 2 weitere Tropfen bis zum folgenden Morgen völlige Wiederherstellung. Verf. hatte den Eindruck, dass nach dem Darreichen des Atropins die Wendung zum Bessern in einer auffallenden Weise eintrat.

Das 8-monatliche Kind hat also 0,03 Opium purum (= 0,003 Morphin, da das Opium mindestens 10% davon enthält) bekommen, eine beträchtliche Quantität, wenn man bedenkt, wie empfindlich Säuglinge gegen Opiumpräparate sind. Die Menge des Gegengiftes betrug 4 Tropfen der Atropinlösung = 0,0015; der Tropfen enthielt gegen 0,000375 Atropin.

Dr. Kurz[2]) aus Florenz veröffentlicht folgenden wenig bekannten Fall, weshalb ich ihn hier mitteile:

[1]) Fall von Opiumvergiftung, Anwendung von Atropin. Wratsch 1886 Nr. 29. Referat von Hoffmann im Ctrlblatt f. klin. Medic. 1887 Nr. 14 p. 264.

[2]) Betz's Memorabilien 7. Heft. 1892.

„In Eile frühmorgens zu einem älteren Pat. gerufen, der einen Schlaganfall erlitten haben sollte, fand ich denselben in vollständigem Coma, mit fast unfühlbarem Puls langsamer stertoröser Respiration, blassbläulichem Gesicht, ohne Zeichen einer Lähmung Cornealreflex erloschen, Pupillen ohne jede Reaktion, sehr eng. Letzterer Umstand brachte mich auf den Gedanken einer Morphiumvergiftung. Bei näherem Nachfragen erfuhr ich, dass Pat. sich manchmal Injektionen gemacht habe, und fand nun im Nachttisch eine Spritze nebst beinahe leerem Fläschchen einer Lösung von 0,4 Morphium auf 10,0 Wasser. Peitschen der Brust mit einem nassen Handtuch veränderte den unregelmässigen, dem Cheyne-Stokes'schen ähnlichen Atmungstypus in keinerlei Weise. Pat. reagierte auf keinerlei Reize. Die Herztöne waren sehr dumpf und schwach, der Puls kaum fühlbar. Ich holte schnell zu Hause eine Atropinphiole (Bernatzik) und injicierte 0,002 Atropin. Nach einer Viertelstunde war der Puls deutlich fühlbar, die cyanotische Gesichtsfarbe verschwand. Pat. reagierte auf Berührung der Cornea und auf Hautreize. Ungefähr 30 Minuten nach der Injektion richtete sich Pat. zu allgemeinem Erstaunen im Bett auf, erkannte die Anwesenden und sagte mir: „ich habe in der Nacht Morphium genommen." (Conamen suicidii. Die genaue Dosis liess sich nicht ermitteln). Den ganzen Tag über bestand Schläfrigkeit, die durch Bewegung und schwarzen Kaffee bekämpft wurde. Die Pupillen blieben eng; erst den folgenden Tag, bei ziemlich gutem Allgemeinbefinden waren sie etwas weiter. Von den gewöhnlichen Atropinsymtomen war also trotz der nicht ganz kleinen Dosis nichts zu bemerken.

. . . . . Für niemanden, der eine solche Scene mit ihrem plötzlichen Wechsel gesehen hat, kann irgend ein Zweifel an der antagonistischen Wirkung beider Alkaloide bestehen. In derartigen Fällen hat das Post hoc, ergo propter hoc für jeden vorurteilsfreien Beobachter dieselbe Geltung, wie ein physikalisches oder chemisches Experiment."

Auch auf folgenden Vergiftungsfall möchte ich aufmerksam machen, den Cruse[1]) an seinem eigenen Söhnchen beoachtete.

[1]) Dr. W. Cruse, Arch. f. Kinderheilkunde Bd. 16 p. 67. 1893.

Durch einen Irrtum war dem 13 Tage alten Säugling welcher in mässigem Grade an Soor litt, der Mund statt mit 4%-iger Borsäure-Lösung mit einer 2%-igen Lösung von Morphin. muriat. ausgewaschen worden. Nach mehreren Stunden stellte sich heraus, dass der Kleine in ausgesprochen soporösem Zustand da lag. Excitantien: Wein, schwarzer Kaffee, Hautreize, Wärme, blieben ohne Erfolg, und der Zustand verschlimmerte sich immer mehr. Der Kleine lag mit schlaffen Gliedmassen, blassem eingefallenem Gesicht, halbgeschlossenen Augen da, die Haut war trotz vorangegangener Wärmeapplikation kühl, das Gesicht mit Schweiss bedeckt. Die Pupillen eng und reaktionslos, der Puls kaum fühlbar und in hohem Grade verlangsamt. Cruse flösste nun dem Kleinen Tokayer zu einem halben Theelöffel mit 2–3 Tropfen Aeth. sulf. etwa alle 10 Minuten ein und begoss in warmem Bade Nacken und Brust mit kaltem Wasser; sodann gab er ihm 2 Tropfen einer Atropinlösung (0,06 : 7,5 Aq.) also 0,001, ein und nach etwa einer halben Stunde, da sich eine geringe Besserung zeigte, wiederum 2 Tropfen. Jetzt hoben sich Puls und Respiration stetig und das Aussehen wurde ein besseres. Der Kleine, der nun warm eingehüllt wurde, erhielt die nächsten Stunden noch ab und zu Wein und schwarzen Kaffee, schlief darauf 24 Stunden lang ziemlich viel, ohne dass Besonderes zu bemerken gewesen wäre, und war nach 36 Stunden vollkommen wieder hergestellt.

In diesem Falle lässt sich zwar die Menge des vergiftenden Morphins nicht mit Sicherheit bestimmen; aber dass die Vergiftung eine schwere war, beweisen einerseits die Symptome und die Erfolglosigkeit der zuerst angewandten Therapie, als auch besonders der Umstand, dass die relativ enorme Dosis von 0,002 Atropin von dem 13-tägigen Säuglinge ohne irgend welche schädliche Nachwirkung vertragen wurde.

Ehe ich meine Untersuchungen über die Frage des therapeutischen Antagonismus beendige, muss ich bemerken, dass eine Reihe selbst schwerer Morphinver-

giftungen auch ohne Atropinbehandlung günstig verlaufen sind, vgl. Lenhartz' Statistik [1]), wobei deren Mängel, welche Binz [2]) dargelegt hat, zu berücksichtigen sind.

Ich muss ferner hinzufügen, dass einige Beobachter sogar konstatiert haben, dass in Folge der Atropinbehandlung eine Verschlimmerung eingetreten sei. Einerseits muss man hierzu sagen, dass eine Idiosynkrasie bei derartigen Giften möglich ist, andererseits dass diese Thatsache nicht gegen den Wert des Atropins überhaupt spricht, sondern nur zur vorsichtigen Anwendung des nicht gleichgiltigen Mittels mahnt.

Jedenfalls, glaube ich, geht aus meinen Mitteilungen zur Evidenz hervor, dass wir in dem Atropin ein wertvolles Medikament in der Therapie der akuten Morphinvergiftungen besitzen, sodass das Atropin den Namen eines therapeutischen Antagonisten mit vollstem Recht beanspruchen darf, und dies um so mehr, als die Versuche am Tier, in richtiger Weise angestellt, Stütze und Begründung dieses Satzes sind.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. C. Binz, meinen aufrichtigsten Dank für die Überweisung dieser Arbeit und die überaus liebenswürdige Unterstützung auszusprechen, welche er mir bei der Anstellung meiner Versuche, wie bei der Anfertigung dieser Arbeit angedeihen liess.

Auch Herrn Privatdocenten Dr. Dreser meinen herzlichsten Dank für die Ratschläge, mit denen er mir in freundlichster Weise bei der Ausführung zur Seite stand.

[1]) Lenhartz, Deutsch. Archiv f. klin. Medic. 1886 Bd. 40 p. 599 ff.

[2]) Binz, Deutsch. Archiv f. klin. Medic. 1887 Bd. 41 p. 174 ff.

Vita.

Geboren wurde ich, Alfred Levison, israelitischer Konfession, als Sohn des praktischen Arztes Sanitätsrat Dr. med. Isaak Levison und seiner Gattin Eva geb. Leubsdorf zu Siegburg am 30. April 1872. Nach Erlangung der elementaren Vorkenntnisse besuchte ich das Progymnasium zu Siegburg, welches inzwischen zum Gymnasium erweitert wurde, und verliess letzteres mit dem Zeugnis der Reife Ostern 1890. Sodann widmete ich mich dem Studium der Medicin zu Bonn, woselbst ich am 16. Februar 1892 das Tentamen physikum, am 3. Februar 1894 das Examen rigorosum bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten: Binz, Bohland, Doutrelepont, Eigenbrodt, Fritsch, Geppert, Hertz†, Jores, Kekulé, Koester, Leo, Ludwig, v. Mosengeil, Nussbaum, Pelman, Pflüger, Saemisch, Schaaffhausen†, Schieffᶠerdecker, Schultze, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, v. la Valette St. George, v. Veit, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Lehrern meinen herzlichsten Dank! Ganz besonders danke ich Herrn Geheimen Medicinalrat Professor Dr. Trendelenburg für die Uebertragung einer Ammanuensenstelle an der chirurgischen Klinik während des Sommer-Semesters 1894; desgleichen Herrn Privatdocenten Dr. Bohland für die Uebertragung der Ammanuensenstelle an der Ambulanz der medicinischen Klinik vom 1. Januar bis zum 1. April 1894.